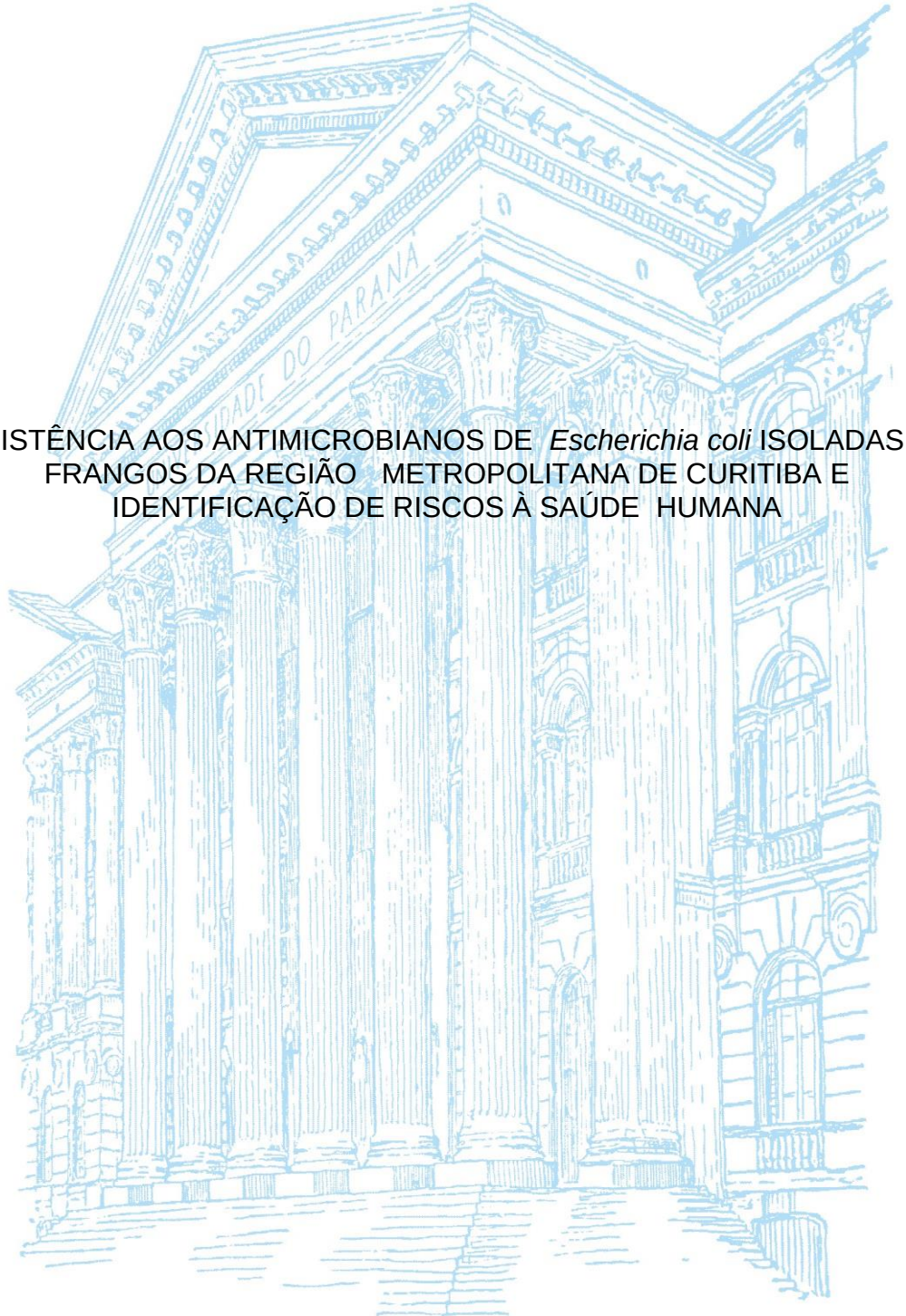
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS DE *Escherichia coli* ISOLADAS DE FRANGOS DA REGIÃO METROPOLITANA DE CURITIBA E IDENTIFICAÇÃO DE RISCOS À SAÚDE HUMANA



CURITIBA
2014

A. KORB RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS DE *Escherichia coli* ISOLADAS DE FRANGOS DA REGIÃO METROPOLITANA DE CURITIBA E IDENTIFICAÇÃO DE RISCOS À SAÚDE HUMANA 2014

ARNILDO KORB

RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS DE *Escherichia coli* ISOLADAS DE FRANGOS DA REGIÃO METROPOLITANA DE CURITIBA E IDENTIFICAÇÃO DE RISCOS À SAÚDE HUMANA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Meio Ambiente e Desenvolvimento da Universidade Federal do Paraná para obtenção do título de Doutor em Meio Ambiente e Desenvolvimento.

Orientadora:
Profa. Dra. Eleusis Ronconi de Nazareno

CURITIBA
2014

K84 Korb, Arnildo

Resistência aos antimicrobianos de Escherichia coli isoladas de frangos da região metropolitana de Curitiba e identificação de riscos à saúde humana. / Arnildo Korb. – Curitiba : 2014

175 f. il.

Orientadora: Eleusis Ronconi de Nazareno

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Paraná.

Setor de Ciências Agrárias. Programa de Pós-Graduação em Meio Ambiente e Desenvolvimento.

1. Antibióticos. 2. Resistência bacteriana. 3. Frango de corte. 4. Saúde pública. 5. Meio ambiente – Aspectos sociais. I. Nazareno, Eleusis Ronconi de. II.Universidade Federal do Paraná. Setor de Ciências Agrárias. Programa de Pós-Graduação em Meio Ambiente e Desenvolvimento. III. Título

CDU 615.33:502.1(816.21)

TERMO DE APROVAÇÃO

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
Programa de Pós Graduação em Meio Ambiente e Desenvolvimento
Rua dos Funcionários, 1540- Juvevê- CEP: 80035-050 Curitiba-Pr
Fone (Fax) 41- 3350 5764 Fone 41- 3350 5849
E-mail: made@ufpr.br Home-Page: www.ppgmade.ufpr.br

Ata da sessão pública da argüição da tese para obtenção do grau de Doutor em Meio Ambiente e Desenvolvimento no. 128. Aos vinte dias do mês de março de dois mil e catorze, às 09h00min na Sede do Programa de Pós-Graduação em Meio Ambiente e Desenvolvimento da Universidade Federal do Paraná - Setor de Ciências Agrárias foram instalados os trabalhos da Banca Examinadora, constituída pelos doutores: Eleusis Ronconi de Nazareno (orientadora UFPR), Libera Dalla Costa (FPP/IPPPP), Paulo Roberto Dalsenter (UFPR), Valdir Frigo Denardin (UFPR/Litoral) e Felipe Bondan Tuon (UFPR), para argüição da tese de doutorado apresentada pelo candidato **Arnildo Korb** intitulada *"Resistência da bactéria Escherichia Coli aos antimicrobianos na criação de frangos, Paraná, Brasil e identificação de riscos à saúde humana"*. A sessão teve início com a Professora Eleusis Ronconi de Nazareno na presidência dos trabalhos. Em seguida foi concedida a palavra a cada um dos examinadores, para realização de suas respectivas argüições. O doutorando apresentou sua defesa. Na seqüência, a Professora Presidente retomou a palavra para as considerações finais. A banca reunida sigilosamente decidiu pela Aprovação do candidato. Em seguida, a senhora Presidente declara aprovado o doutorando, que recebeu o título de Doutor em Meio Ambiente e Desenvolvimento. Nada mais havendo a tratar encerra-se a presente sessão a qual será assinada pela Comissão Examinadora.

Curitiba, 20 de março de 2014.

Profa. Dra.Eleusis Ronconi de Nazareno _____

Profa. Dra.Libera Dalla Costa _____

Prof. Dr.Paulo Roberto Dalsenter _____

Prof. Dr. Valdir Frigo Denardin _____

Prof. Dr. Felipe Bondan Tuon Felipe Tuon

Dedico a todos que me apoiaram
e acreditaram na realização do meu sonho.
Dedico todo o meu amor e carinho às minhas filhas
Ana Carolina, Jaqueline e Carla Sofia
e a minha esposa Luciana.

Credito grande parte da minha conquista aos agricultores produtores de frangos participantes da pesquisa, os quais tentam manter-se na atividade com dignidade, mesmo diante do descaso das empresas e dos governos com sua categoria...

AGRADECIMENTOS

Ao Departamento de Enfermagem da Universidade do Estado de Santa Catarina no apoio ao pleito pela liberação para doutoramento no Programa de Pós-Graduação em Meio Ambiente e Desenvolvimento da Universidade Federal do Paraná-UFPR

Ao Sr. Magnífico Reitor da Universidade do Estado de Santa Catarina Prof. Dr. Antônio Heronaldo de Sousa pela compreensão da importância nos investimentos da Universidade para a qualificação docente.

A CAPES pelo apoio no Estágio Doutoral na Universidade de Lisboa.

À orientadora Profa. Dra. Eleusis Ronconi de Nazareno por não medir esforços na viabilização da pesquisa. Agradeço pela orientação, pelos conhecimentos proporcionados e pelos vínculos de amizade construídos.

Ao Prof. Dr. Francisco de Assis Mendonça, ao Prof. Dr. Paulo Roberto Dalsenter e ao Prof. Dr. Ciro A. Oliveira Ribeiro pelas valiosas contribuições na comissão de orientação.

À Profa. Dra. Libera Maria Dalla Costa e à Dra. Keite Nogueria da Silva por me auxiliarem a encontrar o caminho a ser percorrido na investigação empírica.

Ao Prof. Dr. Antônio Carlos Campos Pignatari e a equipe do Laboratório Especial de Microbiologia Clínica (LEMC) da Universidade Federal de São Paulo pela colaboração na análise das amostras de *E. coli* pela técnica de PFGE.

À Profa. Dra. Maria Constança Pomba, da Universidade Técnica de Lisboa, por auxiliar durante estágio doutoral na discussão dos resultados da pesquisa empírica realizada no Brasil.

Ao Dr. Daniel Altino de Jesus, Divisão dos Laboratórios de Vigilância Sanitária e Ambiental- LACEN/PR, por me apresentar o contexto das políticas de controle de resíduos no Estado do Paraná.

À Médica Veterinária Nana Monoi da Secretaria da Agricultura do Município de Fazenda Rio Grande pelo apoio na coleta dos materiais para análise.

Ao Méd. Vet. André Palmeira, Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento, Chapecó/SC, pelas bibliografias e esclarecimentos.

À Dra. Vanessa Munaro El Kadri, bioquímica responsável pelo laboratório de Análises Clínicas Rio Farma, Município de Fazenda Rio Grande, PR.

Ao colega Alan Ripoll pela amizade e colaboração, e aos amigos Amarildo, Douglas, Flávio, Mário, Zilda, Izabel, Rita, Michele e Alexandre pela amizade e solidariedade durante minha estada em Curitiba.

RESUMO

A sociedade de riscos se caracteriza por uma matriz unidisciplinar de conhecimentos que orienta a produção em larga escala e culmina com a sobrecarga de resíduos no meio ambiente, como no caso da produção animal e o uso indiscriminado de antimicrobianos. Este estudo teve como objetivos identificar o contexto de uso de antimicrobianos na produção animal e no setor da saúde humana; identificar riscos de uso de antimicrobianos na produção de frangos a partir de isolados de frangos de criação intensiva, de subsistência e de tratadores; e, analisar no contexto das mudanças globais as implicações socioambientais do uso de antimicrobianos. De 60 amostras de fezes de frangos de criação intensiva, 60 de frangos criação de subsistência, e 20 amostras de tratadores de cada segmento *Escherichia coli* foi isolada e submetida ao teste de suscetibilidade a 12 antimicrobianos. Pela técnica de Eletroforese em Gel de Campo Pulsado foram analisadas 24 amostras de *E. coli* de frangos de criação intensiva e oito de tratadores. Em *E. coli* de frangos de criação intensiva a resistência para a ampicilina foi de 100%, cefotaxima 43%, ceftriaxona 48%, ácido nalidíxico 62%, enrofloxacina 23%, ciprofloxacina 23%, tetraciclina 83% e 45% para trimetoprim-sulfametoxazol. Nos isolados de frangos de criação de subsistência foi de 20%, 0%, 0%, 5%, 2%, 4%, 33% e 8%, respectivamente. Resistência à fosfomicina e à nitrofurantoína foi encontrada em isolados de frangos de criação de subsistência. Em *E. coli* de tratadores de criação intensiva a resistência para ampicilina foi de 60%, 25% para ciprofloxacina e 45 % para a tetraciclina, enquanto nos tratadores de subsistência foram de 20%, 5% e 30%, respectivamente. Isolados de *E. coli* de frangos em criação de subsistência 28 de 60 (46.6%) apresentaram-se suscetíveis a todos os antimicrobianos testados enquanto que na criação intensiva 49 de 60 (81.6%) foram multirresistentes. Sete *clusters* de isolados de frangos de aviários diferentes apresentaram similaridade acima de 80%. Dois destes apresentaram clonalidade superior a 95%. Três *clusters* de isolados de frangos e de tratadores apresentaram similaridade superior a 80% Somente um *cluster* de isolado de tratador e de frango foram do mesmo aviário. Os riscos se referem à limitação nas opções de princípios ativos para prescrição humana e da falta de monitoramento no consumo destes fármacos e das resistências bacterianas no Brasil. Os interesses vinculam-se aos dos grupos econômicos e dos países produtores de carnes. Porém, existem incertezas, pois na origem das resistências bacterianas em frangos e em tratadores poderiam estar envolvidos múltiplos fatores, como os resíduos de antimicrobianos no meio ambiente e a associação de genes. Os resultados apontaram para necessidade de investimentos em educação, monitoramento no consumo de antimicrobianos e das resistências bacterianas na saúde humana e na produção animal, além de pesquisas multi e interdisciplinares entre os setores e a construção de políticas alternativas ao atual modelo produtivo.

Palavras-chave: Mudanças globais. Antimicrobianos. Avicultura intensiva. Resistência bacteriana. Identificação de riscos. Saúde humana

ABSTRACT

The risk society is characterized by a unidisciplinary matrix of knowledge that guides large-scale production and culminates in the overload of residues in the environment. In this study, the objectives to identify the context of use of antimicrobials in animal production and in human health were established; as well as the objectives to identify the risks of use of antimicrobials in the production of poultry from intensive farming systems poultry strain, free-range extensive systems and farmers; and, the objectives to analyze, in the context of global changes, the socio environmental implications in the use of antimicrobials. From 60 samples of poultry feces from intensive farming systems, 60 of free-range extensive systems and 20 of farmers of each segment, the bacterium *Escherichia coli* was isolated and submitted to the test of susceptability to 12 antimicrobials. Twenty four samples of *E. coli* of poultry from intensive farming systems and eight farmers were analyzed via technique of pulsed-field gel electrophoresis. In intensive farming systems poultry, 100% resistence to ampicillin was verified, 43% to cefotaxime, 48% to ceftriaxone, 62% to nalidixic acid, 23% to enrofloxacin, 23% to ciprofloxacin, tetracycline 83% and 45% to trimetroprim-sulfametoxazol. In the strains of free-range extensive systems, resistance was 20%, 0%, 0%, 5%, 2%, 4%, 33% and 8%, respectively. Resistance to fosfomycin and to nitrofuratoin was found in strains of poultry from free-range extensive systems. In farmers from intensive farming systems, the resistance to ampicillin was 60%, 25% to ciprofloxacin and 45% to tetracycline, whereas in farmers from free-range extensive systems, it was 20%, 5% and 30%, respectively. In the strains of *E. coli* poultry from free-range extensive systems, 28 out of 60 (46.6%) presented themselves as susceptible to all tested antimicrobials in comparison to intensive farming systems in which 49 out of 60 (81.6%) were multiresistant. Seven clusters of isolates from poultry showed similarity above 80%. Out of these, two clusters of strains of poultry from different aviaries presented superior clonality to 95%. Furthermore three clusters isolates of poultry and farmers showed similarity greater than 80%, but only one cluster isolate of attendant and poultry were from the same aviary. The risks refer to the limitation in the options of active principles for the human prescription as a result of bacterial resistance and to the absence of monitoring in the consumption of these medications and the bacterial resistance generated in Brazil. The interests refer to the economic groups and to food producer countries to which the current productive system is appropriate for the generation of wealth. And, uncertainty, considering that in the origin of resistance in poultry and in farmers multiple factors can be involved, such as residues of antimicrobials in the environment and such as the association of genes. These results point at a necessity of investment in education, monitoring in the consumption of antimicrobials and the bacterial resistance in human health and in animal production as well as multi and interdisciplinary dialogues among the sectors.

Key words: Global changes. Antimicrobials. Poultry intensive farming systems. Bacterial resistance. Risk identification. Human health.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1- CICLO NO MEIO AMBIENTE DOS ANTIMICROBIANOS USADOS NA PRODUÇÃO ANIMAL..... 48

FIGURA 2- CICLO DOS RESÍDUOS DE ANTIMICROBIAMOS NO MEIO AMBIENTE.....77

FIGURA 3- DISTRIBUIÇÃO DAS ESBLs NO TERRITÓRIO BRASILEIRO ..... .104

FIGURA 4- CARACTERIZAÇÃO FILOGENÉTICA DA *Escherichia coli* 107

FIGURA 6- DENDOGRAMA DAS ANÁLISES DO PFGE 121

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1- PRODUÇÃO DE CARNE DE FRANGO NO BRASIL 40

GRÁFICO 2- CONSUMO *PER CAPITA* DE CARNE DE FRANGO NO BRASIL... 41

GRÁFICO 3- FATURAMENTO LÍQUIDO DA INDÚSTRIA BRASILEIRA DE MEDICAMENTOS..... 44

GRÁFICO 4- PERCENTAGEM DE ISOLADOS RESISTENTES PARA CADA CATEGORIA DE ANTIMICROBIANOS ANALISADOS.....119

GRÁFICO 5- *E. coli* SUSCETÍVEL, RESISTENTES PARA UMA CLASSE, RESISTENTES PARA DUAS E MULTIRRESISTENTES 120

LISTA DE TABELAS

TABELA 1- *Ranking* DE CONSUMO DE CARNE DE FRANGO *PER CAPITA* NO MUNDO 42

TABELA 2- PRODUÇÃO DE FRANGO NA REGIÃO SUL DO BRASIL 43

TABELA 3- VOLUME DE FRANGOS EXPORTADOS PELOS ESTADOS DO SUL DO BRASIL E FATURAMENTO..... 43

TABELA 4- UNIDADE DE CORREÇÃO DE POPULAÇÃO (EM 1000 TONELADAS) ESTIMADO PARA OS ANIMAIS DE RODUÇÃO POR PAÍS EUROPEU EM 2010 E 2011..... 59

TABELA 5- CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS, PRODUÇÃO E CONSUMO DE SUÍNOS E FRANGOS NA EUROPA EM 2010, 2011 E 2012.... 60

TABELA 6- CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS EM DDD NA COMUNIDADE EM 29 PAÍSES DA UNIÃO EUROPEIA DE 1997-2010 63

TABELA 7- CONSUMO NA COMUNIDADE DAS PRINCIPAIS CLASSES DE ANTIMICROBIANOS EM DDD EM 2010 EM 26 PAÍSES EUROPEUS 64

TABELA 8- PERCENTUAL DE RESISTÊNCIA DE *E. coli* EM 28 PAÍSES MEMBROS DA UNIÃO EUROPEIA PARA QUATRO CLASSES DE ANTIMICROBIANOS 66

TABELA 9- MORTES HUMANAS ASSOCIADAS AO USO DE CALOSPORINAS DE TERCEIRA GERAÇÃO EM FRANGOS NA EUROPA EM 2007....68

TABELA 10- PERFIL DE RESISTÊNCIAS DE SALMONELA AOS ANTIMICROBIANOS 86

TABELA 11- RELAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS ANALISADOS NESTA PESQUISA 92

TABELA 13- RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS DE ISOLADOS DE *E. coli* DE FRANGOS DE CRIAÇÃO INTENSIVA E DE SUBSISTÊNCIA DA REGIÃO METROPOLITANA DE CURITIBA.....117

TABELA 14- RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS DE ISOLADOS DE *E. coli* DE TRATADORES DE CRIAÇÃO INTENSIVA E DE SUBSISTÊNCIA DA REGIÃO METROPOLITANA DE CURITIBA ...118

TABELA 15- TESTES ESTATÍSTICOS DAS RESISTÊNCIAS EM ISOLADOS DE *E. coli* DE FRANGOS E DE TRATADORES DE CRIAÇÃO INTENSIVA E DE SUBSISTÊNCIA 120

LISTA DE ABREVIATURAS

ABIQUIM - Associação Brasileira da Indústria Química

aac(6')-Ib-cr - Gene que da síntese da variante resistente ciprofloxacina

APEC - *Escherichia coli* patogênica aviária.

AVEC - Association of Poultry Processors and Poultry Trade in EU Countries

CIM - Concentração Inibitória Mínima

CIP - Ciprofloxacina

CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute

CNPC - Conselho Nacional de Pecuária de Corte

DNA - Ácido Desoxirribonucleico

E. coli - *Escherichia coli*

EAEC - *Escherichia coli* enteroagregativa

ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control

EHEC - *Escherichia coli* enterohemorrágica

EIEC - *Escherichia coli* enteroinvasiva

EPEC - *Escherichia coli* enteropatogénica

EMA - Agência Europeia do Medicamento

ESBL - β-lactamases de espectro alargado

ETEC - *Escherichia coli* enterotoxinogénica

FAO - Food and Agriculture Organization of the United Nations

FDA - Food and Drug Administration

FQ-resistente - Fluorquinolona resistente

FQs - Fluoroquinolonas

gyrA - Gene que codifica a síntese da subunidade A da girase

gyrB - Gene que codifica a síntese da subunidade B da girase

IDEC - Instituto Brasileiro de Defesa do Consumidor

ITU - Infecção do Trato Urinário

kb - Quilobases

LC-MS - Cromatografia Líquida com Espectrometria de Massa

LMR - Limite Máximo de Resíduo

MR - Multirresistência

MRSA - *StaphylocoClus aureus* resistente a meticilina

OIE - Organização Mundial da Saúde Animal

OMS - Organização Mundial de Saúde

oqxAB - Gene que codifica a bomba de efluxo OqxAB

parC - Gene que codifica a síntese da subunidade C da topoisomerase IV

parE - Gene da síntese da subunidade E da topoisomerase IV

pb - Pares de base

PCR - Polimerase Chain Reaction

qepA - Gene que codifica a bomba de efluxo QepA

PFGE - Pulsed Field Gel Eletrophoresis

qnr - Gene que codifica a síntese da proteína Qnr

RDC - Resolução de Diretoria Colegiada

RNA - Ácido ribonucleico

RQMP - Resistência às quinolonas mediada por plasmídeos

STEC - *Escherichia coli* produtora de shiga-toxina

TSA - Teste de Suscetibilidade aos Antimicrobianos

UFC- - Unidades Formadoras de Colônias

VTEC- - *Escherichia coli* verotoxinogênica

WHO – - World Health Organization

SUMÁRIO

1 **INTRODUÇÃO.**..... 17

1.1 Hipóteses e objetivos 19

2 **REVISÃO DE LITERATURA**..... 20

2.1 A INTERDISCIPLINARIDADE E AS MUDANÇAS GLOBAIS 20

2.1.1 A Interdisciplinaridade e conflitos socioambientais..... 20

2.1.2 As Mudanças Globais e conflitos socioambientais..... 27

2.1.3 A vivência da interdisciplinaridade no Programa de Pós-Graduação em Meio Ambiente e Desenvolvimento- MADE e a construção do Projeto Coletivo de Pesquisa da turma IX 29

2.1.4 A construção do projeto Individual de pesquisa no doutorado 32

2. 2 A PRODUÇÃO INTENSIVA DE FRANGOS NO CONTEXTO DAS MUDANÇAS GLOBAIS: conflitos socioambientais e o cenário de riscos e vulnerabilidades à saúde humana..... 36

2.2.1 O contexto da produção intensiva de frangos de corte no Brasil: interesses em jogo e os conflitos socioambientais. 36

2.2.2 Riscos e vulnerabilidade à saúde humana: conceitos e aproximações com a temática da pesquisa..... . 51

2.3 POLÍTICAS DA UNIÃO EUROPEIA DE MONITORAMENTO DE ANTIMICROBIANOS E DE RESISTÊNCIAS BACTERIANAS NA PRODUÇÃO ANIMAL E NA SAÚDE HUMANA 57

2.3.1 Monitoramento de antimicrobianos intensivaizados no setor produtivo na União Europeia 58

2.3.2 Monitoramento dos antimicrobianos e das resistências bacterianas no setor da saúde humana na União Europeia 62

2.4 OS USOS ANTIMICROBIANOS NA SAÚDE HUMANA E NA PRODUÇÃO ANIMAL..... 70

2.4.1 Os usos de antimicrobianos na saúde humana 70

2.4.2 Os usos antimicrobianos na avicultura 79

2.5 PRINCIPAIS CATEGORIAS DE ANTIMICROBIANOS: mecanismos de ação e de resistência 92

2.5.1 Mecanismos de resistência de origem cromossômica às quinolonas..... 99

2.5.2 Resistências mediada por plasmídeos 100

2.5.3 Bomba de efluxo QepA e OqxAB 101

2.5.4 Variante *cr* da acetiltransferase de aminoglicosídeos (*aac(6')-ib*) 103

2.6 CARACTERÍSTICAS MORFOFISIOLÓGICAS E EPIDEMIOLÓGICAS DA *E. coli* E SUA RESISTÊNCIA NA SAÚDE HUMANA 105

3 MATERIAL E MÉTODOS 113

4 **TIPAGEM MOLECULAR E RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS EM ISOLADOS DE *Escherichia coli* DE FRANGOS E DE TRATADORES NA REGIÃO METROPOLITINA DE CURITIBA.....** 117

5 DISCUSSÃO GERAL E CONCLUSÕES ……... 128

5.1 Análise dos resultados empíricos em relação às hipóteses 128

5.2 Os antimicrobianos na produção animal e na saúde humana: o cenário de riscos, interesses e incertezas 131

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS E ESTRATÉGIAS DE ENFRENTAMENTO... 141

REFERÊNCIAS...... 145

ANEXOS

ANEXO I - RELAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS AUTORIZADOS PELO MAPA..170

ANEXO II - RELAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS PROIBIDOS PELO MAPA.....174

ANEXO III - BULAS DE MEDICAMENTOS NO CONTROLE DE MASTITE BOVINA 175

1 INTRODUÇÃO

As ciências evoluíram fragmentadas e desarticuladas, necessitando, neste momento, de serem aproximadas de modo que novos saberes possam ser construídos entre suas fronteiras e, por consequência, desenvolverem uma visão globalizante da realidade (MORIN, 2003). Numa perspectiva mais otimista as recomendações destes autores auxiliariam na amenização dos conflitos originados nos limites das fronteiras dos conhecimentos, para os quais os métodos unidisciplinares de fazer ciência estão sendo ineficazes em buscar respostas urgentes para atender ao atual cenário de mudanças globais, especialmente, em relação aos gerados pela lógica que predomina no modelo produtivo (RAYNAUT, LANA e ZANONI, 2000).

A ciência disciplinar, em grande parte, tem tido dificuldade em lidar com a identificação dos riscos e dos grupos humanos vulneráveis. Tem tido dificuldade, também, em romper com concepções dicotômicas as quais separam as sociedades humanas da natureza, cujas políticas públicas refletem a fragmentação, o protecionismo e os interesses de mercado (SANTOS, 2000). Estas concepções elegem os riscos econômicos como os mais relevantes e como oportunidades de mercado (GIDEENS, 2010), ignorando os riscos à saúde humana decorrentes dos resíduos no ambiente.

A globalização econômica intensificada a partir dos anos 80 (SANTOS, 2000) acelerou também o fluxo de mercadorias de origem animal e de pessoas, e por isto, intensificou-se a troca de patógenos e de genes de resistência aos antimicrobianos entre as mais longínquas regiões do planeta (CNPC, 2008).

No setor produtivo, especialmente na cadeia produtiva de carnes, o uso indiscriminado de antimicrobianos e a manipulação inadequada, promove o aumento na pressão seletiva e por isto o desenvolvimento da resistência de bactérias comensais. Estas resistências podem ser transferidas para os seres humanos via colonização por contato direto ou por transferência de genes entre as bactérias. No setor da saúde humana estas resistências se manifestam quando não são seguidas as prescrições médicas, do contato com os resíduos presentes no meio ambiente e com alimentos de origem animal.

O aumento na resistência bacteriana aos antimicrobianos e a disseminação dos genes resultantes deste fenômeno têm preocupado a Organização Mundial da

Saúde (OMS) e a Organização Mundial de Saúde Animal (OIE), de modo a ser considerado um problema de saúde pública e por isto da necessidade de preservação dos antimicrobianos fluorquinolonas, macrolídeos e cefalosporinas de 3ª e 4ª geração considerados criticamente importantes para a saúde humana.

No Brasil, tanto os interlocutores do setor da produção animal, quanto da saúde humana, reconhecem a necessidade imediata de uso controlado dos antimicrobianos, mas estão distante de um consenso sobre a implementação de políticas conjuntas para o enfrentamento da resistência bacteriana. Estas posturas reivindicam a inclusão de debates sobre aspectos ético-políticos da questão e por consequência sobre o futuro da humanidade diante do controle de doenças humanas e do desafio da agricultura em produzir alimentos (JONAS, 2006).

Embora a globalização tenha acentuado o fluxo de genes de resistência bacteriana, a cooperação internacional tem se apresentado como uma das alternativas para a construção de políticas de monitoramento e de trocas de experiências e de tecnologias. A construção de normas internacionais em segurança alimentar, como o controle de resíduos em alimentos, é um dos aspectos positivos.

Porém, a possibilidade da resistência da *Escherichia coli* (*E. coli*) em frangos de criação intensiva (intensiva) ser transferida aos seres humanos que vivem em contato direto com estas aves e representar riscos a saúde desta população foi à problemática que orientou o projeto individual de pesquisa. A pesquisa veio somar-se às demais que buscam evidências científicas dos riscos, como requer a OIE e a OMS para o enfrentamento do problema.

A escassez de pesquisas interdisciplinares em relação ao fenômeno da resistência bacteriana envolvendo as problemáticas socioambientais e a ausência de uma visão globalizante sobre o meio ambiente dificulta a percepção de riscos. Em decorrência desta escassez de estudos entre as fronteiras, e pela complexidade envolvida, é que esta pesquisa tornou-se relevante.

1.1 Hipóteses e Objetivos

Hipóteses:

1 A frequência da resistência bacteriana aos antimicrobianos em frangos de criação intensiva e em tratadores é maior do que em frangos de criação de subsistência e nos tratadores.
2 Bactérias comensais de frangos de criação intensiva apresentam alta clonalidade com bactérias de seres humanos sadios que vivem em contato direto com estas aves.
3 No atual cenário das mudanças globais, o uso de antimicrobianos na produção intensiva de frangos pode representar riscos à saúde humana e que se agrava pelos usos excessivos no setor da saúde e intensificados pelos diversos interesses envolvidos.

Objetivo Geral

Identificar riscos à saúde humana no uso de antimicrobianos na produção de frangos de criação intensiva, analisando-os no contexto socioambiental das mudanças globais.

Objetivos específicos

1. Identificar o contexto de uso de antimicrobianos na produção animal e no setor da saúde humana.
2. Identificar riscos de uso de antimicrobianos na produção de frangos a partir de isolados de frangos de criação intensiva, de subsistência e de tratadores.
3. Analisar, no contexto das mudanças globais, as implicações socioambientais do uso de antimicrobianos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

1.1 A INTERDISCIPLINARIDADE E AS MUDANÇAS GLOBAIS

Neste item, apresenta-se marco conceitual sobre interdisciplinaridade e mudanças globais o qual orientou as discussões na construção do projeto coletivo da turma IX e do projeto individual de tese.

2.1.1 A interdisciplinaridade e os conflitos socioambientais

"Dois inimigos brandem os seus varapaus, em uma luta sobre areias movediças. Atento às táticas mútuas, cada qual responde golpe a golpe e replica com uma esquiva. [...] A cada movimento, um buraco viscoso engole-os e ambos se enterram na lama gradualmente".

Michel Serres[1] (1990, p.11)

A nota de Michel Serres que inaugura este item pode representar, pelo menos metaforicamente, as relações de conflitos socioambientais decorrentes da dificuldade das atuais sociedades humanas em lidarem com suas diferenças e com os interesses no campo da produção dos novos conhecimentos científicos, bem como, da aplicabilidade das tecnologias neste cenário de economia globalizada.

Estes interesses estimulam a competitividade, forçando a perda de alguns princípios filosóficos que fundamentaram as ciências sociais, como a ética e a interdisciplinaridade. Este último princípio, agora quando utilizado, busca inspiração na ciência da economia, tornando-se mais uma via para a administração das coisas privadas ao invés do desenvolvimento de responsabilidades para o cuidado com a coisa pública em benefício geral da população humana (JONAS, 2006). A ciência da economia interfere nos acontecimentos do mundo de modo que estes sejam interpretados de maneira diferenciada e com isto induziram a implantação de novas concepções sobre o valor de cada elemento, indivíduo, relação e lugar. Isso impõe regras na produção e no consumo, de modo a atender aos interesses de grupos e

[1] Em o "Contrato Natural". Editora Piaget, 1990.

não da coletividade, desencadeando conflitos socioambientais cujas consequências projetam-se sobre os menos despreparados para enfrentá-los (SANTOS, 2000).

A hiperespecialização do conhecimento, que deveria auxiliar o ser humano a expressar respostas aos questionamentos decorrentes destes conflitos, inclina-se a fortalecer a atual lógica produtiva culminando com efeitos danosos sobre o meio ambiente, colocando em risco às populações humanas vulneráveis. Em função da perda dos elementos éticos e filosóficos que fundamentavam e balizavam as ciências, a hiperespecialização torna-se apenas uma forma para chegar a determinados fins propostos pelas ideologias de mercado focadas na produção e no consumo em larga escala (MORIN, 2003). Por outro lado, é, também, por meio da hiperespecialização que alternativas para o enfrentamento destes problemas podem ser desenvolvidas.

Essa lógica produtiva em curso, seja pela força aplicada ou pelos resíduos que resultam, põe em risco a própria vida humana, cujas respostas e estratégias de enfrentamento aos problemas não são encontradas ou aplicadas na mesma velocidade e intensidade como são produzidos os riscos. Por consequência da globalização econômica, certos grupos econômicos se tornam cada vez mais hegemônicos, e embora tentem universalizar o acesso aos produtos por eles produzidos, contribuem para que parcelas da população fiquem à margem do consumo em decorrência da baixa renda (CASTELLS, 1999; SANTOS, 2000).

Os novos conhecimentos, dos quais resultam tecnologias inovadoras, conservam e reproduzem essa lógica da globalização econômica e mantêm, também, a dependência dos sistemas produtivos, como na área da engenharia genética e na indústria química, especialmente de medicamentos, a citar como exemplo de submissão o setor da produção animal (SANTOS, 2000).

É em função do aumento na produtividade e na redução dos custos de produção que as tecnologias inovadoras são empregadas e determinam os espaços de produção nesse cenário agora globalizado. Os países economicamente periféricos e que almejam sair desta condição, necessitam submeter seus sistemas produtivos a esta lógica (SANTOS, 2000), assim como fez o Brasil para se destacar na atualidade entre as economias mundiais emergentes, embora o país padeça de políticas públicas socioambientais para garantir de efetivo melhores condições de vida para toda a população. Esse desenvolvimento, ainda em gestação, embora

pautado na hiperespecialização, faz-se à custa da dependência científica e tecnológica das empresas transnacionais, o que de certo modo dificulta também a construção de um modelo produtivo alternativo.

A redução na dependência científica e tecnológica somente poderá acontecer com melhoria na qualidade da educação. A 88ª posição do Brasil no ranking mundial em investimentos em educação básica (COUTO, 2012), a 72ª posição em investimentos em saúde (TIU, 2013) demonstra a dependência. Este panorama persistirá enquanto as políticas públicas privilegiarem os interesses de grupos econômicos e político eleitoreiros, a quem esta realidade é conveniente para a continuidade no poder, o mesmo que dá sustentação ao atual modelo produtivo (SANTOS, 2000).

Mas, se faltam investimentos em educação para proporcionar a produção de novos conhecimentos e universalização dos já existentes e significativos para a construção de outra ótica do ser humano tratar das suas relações socioambientais, é fundamental destacar que as produções científicas na atualidade, em raros casos, têm contribuído para a construção de políticas públicas a fim de promover melhorias socioeconômicas das populações humanas que estão à margem da sociedade globalizada.

O que merece ser criticado é o fato do conhecimento hiperespecializado, que mantém a lógica da produtividade em larga escala, ser construído de maneira fragmentada, e, por vezes, incompreensível entre às demais áreas do conhecimento que fornecem as bases científicas para a sua sustentação. Este conhecimento é assim transmitido e ensinado, formando parcelas de professores, profissionais da saúde, administradores, economistas e profissionais do setor produtivo (MORIN, 2003) com uma percepção limitada de riscos, resultante da incapacidade de interagir entre si e de construir novos conhecimentos para o enfrentamento dos conflitos resultantes das disparidades.

Uma das melhores possibilidades para estimular o desenvolvimento de alternativas de enfrentamento dos conflitos gerados pelas sociedades contemporâneas seria a de nos orientarmos pela proposta de Floriani (2008), o qual sugere a oposição à racionalidade instrumental e consumista ora em curso e a reformulação do modo de se fazer ciência e tecnologia. Essa nova racionalidade reivindicaria a inclusão e o envolvimento de todos os sujeitos, bem como a

valorização de todos os saberes, assim como o respeito às fronteiras das áreas dos conhecimentos cientificamente produzidos.

Outro argumento relevante é o de Jonas (2006) para quem há de ser pensada uma ética para a civilização tecnológica, pois as alterações produzidas pela técnica moderna apresentaram-se de maneira tão expressiva com novos produtos e com consequências dela resultantes que não se enquadram no modelo da ética antiga, a qual ainda procura nortear as regras de convivência comum na humanidade, mas se perdem na coletividade. Acrescenta o referido autor que certos valores morais, como o de respeito às diferenças e o de justiça, ao que parecem, não cabem mais nesta sociedade tecnológica, impondo à ética, agora predominante, a necessidade de responsabilidade pelos efeitos das ações sobre a natureza que começou a demonstrar a sua vulnerabilidade devido à intervenção humana. E, por isto, a natureza como uma responsabilidade humana precisa ser pensada sobre um novo prisma da ética.

Sendo assim, diante da necessidade de cuidado e de responsabilidade com a coisa pública, na qual está inscrito o meio ambiente, a ciência precisaria ser ecologizada. Esta expressão cunhada por Jonas (2006) implica no fato da ciência respeitar limites, assim como da disponibilização das tecnologias produzidas nos grandes centros da globalização econômica para aqueles países que estão à margem deste processo de desenvolvimento. Ecologizar a ciência, segundo Jonas (2006), implicaria na responsabilidade dos usos dos conhecimentos científicos visando à preservação da espécie humana, o que numa perspectiva mais otimista seria, também, torná-la mais democrática. E, por serem democráticos é que as decisões e ações dos projetos humanos no âmbito coletivo são intransferíveis, justamente por representarem o pensar de um grupo, e sobre eles recaírem as possíveis consequências, como aconteceu com a maioria dos projetos de desenvolvimento transferidos dos países desenvolvidos para aqueles em vias de desenvolvimento (MACHADO, 2000). A ecologização poderia ser interpretada, também, à luz do pensamento de Jupiassu (2006), como a premissa de desenvolvimento de um espírito interdisciplinar no campo das ciências.

Para Sachs (2007), faltam pesquisas multidisciplinares e interdisciplinares sobre opções que redefinam a forma do planejar o desenvolvimento, de modo a integrar a dimensão ambiental sobre as questões metodológicas, especialmente

quanto aos danos oriundos de decisões tomadas por burocratas adeptos da economia clássica que pouco conhecem a realidade sobre a qual vislumbram transformações e delegam aos executores as responsabilidades pelo insucesso.

Na opção pela interdisciplinaridade, o ideal seria a adoção de um conceito, mas por se tratar esta área de um processo em constante construção e reelaboração de saberes, o conveniente é ponderar as observações de Thiesen (2008), para o qual qualquer anseio de definição unívoca e conclusiva precisa ser refutada por dizer respeito a perspectivas em construção no universo das culturas disciplinares e, por isto, apresenta limite de sua abrangência conceitual. Para o autor, a formulação de um conceito para interdisciplinaridade pressupõe concebê-la em uma perspectiva disciplinar, o que existe de fato são as duas perspectivas de abordagem para ela, o epistemológico e o pedagógico, com conceitos diversos e complementares.

Nas atuais circunstâncias de mudanças globais, os debates atinentes à fragmentação do conhecimento deveriam servir apenas de pretextos para o diálogo entre os cientistas, ao contrário da tentativa de formação de novas áreas com fronteiras fechadas, ou “novas igrejas do conhecimento” (JUPIASSU, 2006).

Para Floriani (2000), o que pode e deve ser inscrito neste contexto de mudanças globais, como elemento de discussão, é a problemática socioambiental, cujos fundamentos teóricos sobre uma nova lógica de produção do conhecimento precisam estar associados à prática interdisciplinar, compreendida como a articulação capaz de reger o contexto de acomodação, tensão ou conflito explícito entre as necessidades decorrentes das ações humanas e das dinâmicas da natureza.

Nessa articulação sugerida pelo autor, emergem expressões como as de fronteiras do conhecimento e de transposição de seus limites. Para Floriani (2000), o que distingue a multidisciplinaridade da interdisciplinaridade é a capacidade que os atores possuem de avançar além das fronteiras dos conhecimentos sem abandonar o “território” que os constitui e que lhes garante os espaços de discussão. Somente conseguem debater no campo da interdisciplinaridade aqueles que partem de suas áreas específicas sem abandonar os seus referenciais, os quais necessitam ser revistos constantemente.

É por isso que nos debates no campo da interdisciplinaridade são considerados como válidos os argumentos mais coerentes, os quais pretendem a ciência livre e democrática, e comprometida com a produção de novos conhecimentos, principalmente tecnológicos, universalizáveis e acessíveis a todos.

A questão posta, segundo Floriani (2008), estaria em saber onde estariam os limites permitidos, ou até aonde os sujeitos poderiam avançar nessas fronteiras, já que a retomada para o seu território, a área específica, ou o campo disciplinar, também é uma necessidade, considerando as novas descobertas nas produções científicas. As fronteiras sugeridas pelo autor permitem uma capilaridade entre as demais, mas, por se tratarem de conhecimentos, à medida que se tornam mais complexas pela ressignificação que sofrem pelos sujeitos, avançam umas sobre as outras.

Nessa zona de fronteiras, tem se formado e constituído novas ciências, como por exemplo, a biofísica, a bioquímica e a engenharia genética, esta última oriunda da engenharia e da genética, o que nos anos 60 e 70 eram impossíveis de se concretizar, pois muitas que nascem, são de caráter interdisciplinar. A questão seria entender como as novas ciências estão lidando com os conhecimentos de suas áreas de origem, quais critérios são eleitos para a escolha dos conceitos que melhor satisfaçam as necessidades do momento em relação aos debates centrais sobre mudanças globais (THIESEN, 2008; JUPIASSU, 2006).

Para Raynaut, Lana e Zanoni (2000), nos limites das fronteiras do conhecimento é que se originam os conflitos e, por isto, motivam as pesquisas interdisciplinares. O surgimento de novas áreas disciplinares do conhecimento em decorrência desses conflitos, como apontado por Thiesen (2008) e Jupiassu (2006), demonstra a incapacidade de muitas áreas específicas em lidarem com a interdisciplinaridade.

Também, há de se ter cautela para as pretensões daqueles que vislumbram a criação da ciência da interdisciplinaridade em função de que a mesma não pode ser confundida com ciência das generalidades, pois qualquer tema requer o aprofundamento para que seja compreendido e internalizado (JUPIASSU, 2006).

A interdisciplinaridade, no contexto dos conflitos socioambientais atinentes às atuais mudanças globais, projeta-se como uma das vias para rearticular o conhecimento científico, auxiliar a preencher o “vácuo ético” estabelecido pelas

forças que colocaram em movimento a produção do conhecimento moderno, o qual carece agora ser regido por normas, diante da vulnerabilidade da natureza (JONAS, 2006).

Os problemas decorrentes do atual modelo de produção e de consumo resultam, também, da ausência de percepção dos riscos, ou negação destes, e se manifestam nas fronteiras dos conhecimentos, e se tornam mais evidentes quando se cruzam. É por isso que a interdisciplinaridade se apresenta para além de um conjunto de metodologias a serem buscadas em investigações de problemáticas decorrentes dos conflitos de fronteiras. Mas há condição para aproximar as áreas entre si e delas captar os elementos significativos produzidos pela hiperespecialização de modo que respostas urgentes e satisfatórias possam ser produzidas para o enfrentamento dos conflitos manifestados pelo atual modelo produtivo e de consumo. Um exemplo que se apresenta é entre a área da produção animal e da saúde humana em relação à resistência bacteriana resultante do uso indiscriminado de antimicrobianos nos dois setores, e cujos interesses do setor produtivo e do mercado obstruem a capilaridade entre as fronteiras para que possam ser mais bem conhecidas e exploradas para o bem da coletividade.

Se, em períodos passados, a técnica era um tributo imputado pela necessidade da sociedade, nos dias atuais, ela atua e atende fins escolhidos e interesses próprios. A mais, o espaço do agir essencial foi invadido pela esfera do produzir, o qual necessita ser invadido pela moralidade, e uma das possibilidades é por meio da política pública, embora esta anteriormente não tenha lidado com problemas de tamanha envergadura e que demandassem projeções de temporalidade tão extensas. Mas, se a natureza foi alterada pelo agir do homem, sendo que este alterou a natureza essencial do fazer política, instituindo um “vácuo ético”, a interdisciplinaridade pode ser apresentada como uma condição para a rearticulação dos elos morais e de conhecimento dispersos de modo a reconduzir a nova forma de pensar a civilização tecnológica (JONAS, 2006).

Do modo como está posto, as incompreensões entre os atores em relação à maneira mais adequada de se fazer ciência e de controle sobre os usos de conhecimentos intensificam os conflitos nas regiões de fronteiras, embora seja consenso que o enfrentamento dos problemas socioambientais no momento

manifestos não depende unicamente da produção de mais tecnologias, mas, principalmente, de se evitar que eles ocorram.

É por este motivo que, diante de projeções apocalípticas, as quais apontam riscos à vida humana, Jonas (2006) enfatiza que se deve dar importância para um prognóstico de desastre, pois, frente aos desafios éticos que se apresentam não é mais possível deixar por conta do destino e do futuro darem conta de si mesmos.

2.1.2 As Mudanças Globais e os conflitos socioambientais

"A política agora é feita no mercado. [...] Os atores são as empresas globais. Dir-se-á que, no mundo da competitividade, ou se é cada vez mais individualista, ou se desaparece".

(SANTOS, 2000, p.67)

No contexto das mudanças globais geopolíticas e econômicas, as quais determinam o modo de se fazer ciência e tecnologia, e de produção e de consumo na atualidade, as contribuições de Castells (1999) e de Santos (2000), ao descrever as conexões da globalização econômica na sociedade brasileira e como os interesses econômicos dela resultantes interferem na política, constituem-se elementos de análise indispensáveis.

Neste panorama de economia globalizada, a questão socioambiental tornou-se, também, um dos elementos crucias de discussão, pois o aumento na produtividade em espaços estratégicos ao sistema produtivo sobrecarrega os ecossistemas, cujo enfrentamento requer diversos e distintos olhares. Esta problemática socioambiental, assim denominada, reflete os efeitos de crise de uma "modernidade danificada", pois, como descrita, especialmente por Giddens (2002), é uma cultura do risco, a qual está indo de encontro aos seus limites, e que reivindica a implementação de políticas públicas, assim como já sugerido por Jonas(2006), cujos argumentos, em função da necessidade de uma nova ética para a civilização tecnológica foram descritos no capítulo anterior.

Essa limitação da "ética antiga" em agir nos espaços comuns gera corporativismos, protecionismos e a competitividade, dificultando a percepção de riscos e reforçando a lógica de mercado, e atingindo negativamente as relações entre as sociedades e estas com a natureza.

Porém, trazida à luz do processo da globalização econômica, a competitividade é para Santos (2000) um dos principais problemas contemporâneos e que compromete a qualidade ambiental e socioeconômica da humanidade. Para o autor, concorrer e competir não são a mesma coisa, pois a concorrência é saudável quando a luta entre agentes visa melhorar os resultados finais. Assim, é imprescindível respeitar regras de convivência preestabelecidas. Porém, a competitividade se fundamenta, para o autor, na invenção de novas armas e estratégias de luta. O que prevalece, neste caso, é a conquista da melhor posição, numa espécie de guerra do vale tudo, e sua prática provoca a distorção e o afrouxamento dos valores morais, um convite e um estímulo à prática da violência.

Esse contexto da competitividade apresentado por Santos (2000) pode ser relacionado à nota de Serres (1990) no item anterior sobre a natureza dos conflitos nos quais a ciência é posta a serviço para o estudo das estratégias no enfrentamento do “inimigo”. Em decorrência da ausência de regras que definam em alguns setores da economia a sobrevivência dos derrotados, não lhes é oportunizada a chance para recuperar-se e tentar um novo desafio ou confronto. A competitividade visa justamente à exclusão dos mais fracos e a dependência de parcelas humanas.

Contudo, em relação à lógica de globalização, do conflito entre empresas e dos interesses individuais no campo político, resultam riscos a toda humanidade, especialmente à saúde, em função do comprometimento das condições ambientais. Outra analogia possível à nota de Serres (1990), descrita no item anterior, seria da areia movediça ser comparada aos resíduos poluentes de materiais químicos e biológicos resultantes do processo de produção e de consumo, os quais são depositados, na maioria das vezes, em locais inapropriados ou lançados no ambiente, seja no ar em forma de gases, nas águas pluviais como resíduos líquidos ou nos solos como dejetos orgânicos.

Pela ausência de regras, em função da ineficiência das políticas públicas, principalmente nos países em desenvolvimento localizados no centro destes conflitos, é que a competitividade se fortalece e impossibilita a construção de um olhar globalizante e interdisciplinar entre os atores, especialmente nos administradores (SACHS, 2007).

Mas, a ineficiência das políticas pode ser explicada por estas serem feitas no mercado global por meio das empresas que não possuem preocupações com as consequências socioambientais negativas que delas podem decorrer. Esta lógica decreta a morte da política, a qual, por definição, é sempre ampla e se realizada dentro dos preceitos democráticos, acrescenta uma visão de conjunto como destacado por Santos (2000). Reitera o autor que a competição é salutar e ela somente é possível mediante a qualificação científica e técnica da população.

Embora a lógica perversa da globalização econômica (SANTOS, 2000) seja a motivadora dos conflitos socioambientais no atual contexto das mudanças globais, a considerar os resíduos do processo produtivo, a globalização em seus aspectos positivos, quando os atores possuem uma visão de conjunto resultante da articulação da sociedade, proporciona a emergência de elementos significativos nas relações e apontam novos rumos para as sociedades humanas. Para exemplificar, têm-se as políticas de controle de resíduos em alimentos na Europa, resultado da articulação dos movimentos sociais e das contribuições das instituições de pesquisa, as quais subsidiam os argumentos políticos fornecendo alternativas e a viabilização de técnicas para amenizar os riscos.

No item seguinte, apresentam-se elementos teóricos que sistematizaram a experiência interdisciplinar vivenciada no curso de doutorado no Programa de Pós-graduação em Meio Ambiente e Desenvolvimento da Universidade Federal do Paraná. As discussões referentes à interdisciplinaridade auxiliaram na construção de uma visão globalizante para instrumentalizar, por meio de conhecimentos científicos embasados em preceitos éticos desejáveis, uma nova forma de se pensar a relação sociedade/natureza.

2.**1.3 A vivência da interdisciplinaridade no Programa de Pós-Graduação em Meio Ambiente e Desenvolvimento (MADE) e a construção do Projeto Coletivo de Pesquisa da turma IX**

O que sedimentou a trajetória de debates, leituras e as produções resultantes da turma IX de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Meio Ambiente e Desenvolvimento (PPGMADE) da Universidade Federal do Paraná

(UFPR)[2] foi a interdisciplinaridade, indispensável para o estabelecimento de laços e arranjos de trabalho conjunto, tanto no campo conceitual e epistemológico quanto no empírico e metodológico.

Ao longo dos últimos 20 anos, professores e alunos deste programa de pós-graduação vivenciam um processo mediado por intensos momentos de construção de conhecimento interdisciplinar, cujo foco envolve a complexa e intrínseca relação entre ambiente e sociedade.

Construir entendimentos e ações de forma conjunta, agregando e conectando diferentes interesses e perspectivas de pensamentos, mesmo aqueles aparentemente antagônicos, é um desafio enfrentado no contexto da interdisciplinaridade. Tal esforço surge no sentido de favorecer perspectivas de trabalho científico que considerem a complexidade e as conexões dos sistemas analisados e dos saberes que sustentam suas análises. Acredita-se, dessa forma, ser possível alavancar processos de mudanças impregnados com os elementos que constituem cada realidade. O contexto das ciências da sociedade e da natureza se torna essencial neste processo, que está longe de ser apenas um aglomerado de saberes em meio às reduções teóricas de cada campo.

A metodologia interdisciplinar surge então como alternatividade e possibilidade da superação do pensamento racionalista e da fragmentação do conhecimento postulada pela ciência moderna. Para Leff (2007), a interdisciplinaridade surge como uma necessidade prática de articulação das diferentes áreas do conhecimento e apresenta-se como o fundamento de uma articulação teórica, constituindo-se um dos efeitos mais significativos sobre o atual desenvolvimento das ciências.

Nesse sentido, a experiência de pesquisa no PPGMADE legitima a interdisciplinaridade como sendo um caminho para se alcançar uma análise globalizante sobre problemas localizados na interface gerada pela inter-relação homem-natureza. Ela não é uma ciência nem uma “meta-disciplina” na qual se confundem instrumental metodológico e saberes disciplinares (ZANONI *et al.*, 1998).

Mas pode ser percebida como uma prática de articulação de conhecimentos disciplinares sobre a complexidade e a diversidade que caracterizam a relação entre

[2] O Programa de Pós-Graduação em **Meio Ambiente e Desenvolvimento da UFPR** tem o objetivo geral de formar profissionais qualificados para identificar, analisar e avaliar os problemas ambientais decorrentes do processo de transformações econômicas e sociais. Para saber mais, acesse http://www.ppgmade.ufpr.br.

desenvolvimento e meio ambiente. Com isso, surge o entendimento de que é da "prática" que emergem os problemas para a reflexão teórica, ou seja, não são as disciplinas que definem os problemas e sim o contrário. Os problemas se impõem às disciplinas exigindo relações de colaboração para sua análise.

Na prática, a construção de conhecimento interdisciplinar foi sendo adaptada e reformulada à produção de teses individuais a partir de uma problemática comum, que emerge das discussões entre alunos e professores. Para isso, buscou-se a articulação de diferentes áreas de conhecimento[3] e a definição de um espaço ou uma temática como referência para visualizar problemáticas de pesquisa não apenas relacionáveis ao universo científico, mas também relacionáveis às temáticas influenciáveis pelas atuais mudanças globais (ZANONI et al., 2002).

Ao longo do curso, os doutorandos vivenciaram o Seminário Introdutório, com a temática "A Relação Sociedade e Natureza na Contemporaneidade" e quatro módulos. O primeiro abordou a temática "desenvolvimento e meio ambiente" com debates à luz das perspectivas da Filosofia, Economia, Política e Cultura. O segundo e o terceiro módulos, com caráter epistemológico, apresentaram os principais fundamentos e teorias das Ciências da Natureza e das Ciências Humanas e Sociais. E o módulo quatro foi destinado à construção da pesquisa interdisciplinar com oficinas referentes às leituras multidisciplinares que reforçaram as discussões sobre a temática central.

A perspectiva de discussões que orientou a turma nove (2010-2014) a partir da temática "Natureza, sociedade e mudanças globais: riscos, vulnerabilidades, conflitos e estratégias locais e globais" adensou os principais conceitos, métodos, estratégias e categorias de análise. Foi fundamental para auxiliar na definição e na estruturação dos dois grupos de pesquisa constituídos: o Grupo Agrobiodiversidade e o Grupo Urbano. Cada um destes elegeu as problemáticas conforme os seus interesses acerca das questões socioambientais contemporâneas.

Devido os diferentes interesses e perspectivas que orientaram estes grupos, e não terem se adequado aos objetivos deste projeto de pesquisa, a construção coletiva foi inviabilizada e a pesquisa foi executada isoladamente.

[3] Na turma nove a diversidade de saberes é refletida na história acadêmica e profissional dos 14 doutorandos, cujos referenciais abrangem áreas no âmbito da graduação em biologia (licenciatura e bacharelado), agronomia, comunicação social, ciências sociais, direito, arquitetura, engenharia florestal e geografia. No âmbito de pós-graduação, surgem arranjos entre a educação, a tecnologia, a comunicação social, sociologia, antropologia social, desenvolvimento e meio ambiente.

2.1.4 A construção do projeto individual de pesquisa no doutorado

A participação na construção do projeto coletivo da turma IX e as discussões sobre riscos, vulnerabilidades e mudanças globais auxiliaram na busca por um lugar teoricamente privilegiado para a construção do projeto de pesquisa. Este lugar situa-se na fronteira em conflito entre o setor da produção animal e o setor da saúde humana em relação à resistência bacteriana aos antimicrobianos.

Os estudos sobre antimicrobianos na produção animal caracterizam-se na atualidade pelo viés toxicológico dos resíduos nos alimentos de origem animal de consumo humano e dos resíduos no ambiente, ou pelo viés das resistências de bactérias em carcaças de aves ou suínos, as quais se desenvolvem dos usos excessivos destes fármacos nos tratamentos profiláticos e terapêuticos. As resistências bacterianas no ambiente resultantes do processo produtivo e da saúde humana tem recebido pouca atenção até o momento, tanto pelos dois setores, quanto pela comunidade científica.

A expressão antimicrobianos foi utilizada, no percurso de escrita desta tese, para definir drogas com efeito bactericida e bacteriostático sintetizados industrialmente, como as quinolonas, e os antibióticos, como as penicilinas, drogas naturais produzidas por micro-organismos (TORTORA, FUNKE, CASE, 2000; KÜMMERER, 2004).

O uso indiscriminado destes fármacos no setor da saúde humana e, especialmente, na produção animal, como no setor da avicultura de corte no Brasil, tanto pelas consequências em relação aos resíduos no ambiente, quanto pelas resistências bacterianas aos fármacos está levando a inviabilização da antibioticoterapia em ambos os setores. Com isto, estabelece-se um cenário de riscos à saúde humana, os quais são adensados pelas limitadas políticas de monitoramento de resistências no Brasil, especialmente de bactérias comensais como *E. coli* que atuam como reservatórios naturais de resistências no ambiente.

O conhecimento sobre o contexto de uso dos antimicrobianos na Região Metropolitana de Curitiba, os contatos com pessoas relacionadas ao setor da saúde humana e da produção animal, e os resultados das etapas dos diagnósticos foram significativos para a construção da problemática de pesquisa da tese.

A construção do projeto individual catalisou, portanto, experiências individuais e coletivas, e pavimentou o percurso entre as fronteiras dos conhecimentos abrindo um horizonte que se consolidou de maneira interdisciplinar, e permitiu a contextualização da realidade do uso de antimicrobianos.

Também foram fundamentais as discussões ocorridas no âmbito do comitê de orientação na escolha da metodologia mais adequada, demonstrando a importância dos diálogos interdisciplinares para construção de instrumentos que possam auxiliar na investigação de problemas socioambientais contemporâneos.

Os diálogos com professores de diferentes áreas, a citar, da geografia, da biologia, da medicina veterinária, da medicina humana e da farmácia, caracterizaram-se num processo de mediação e de troca, cujas fronteiras de conhecimentos se fortaleceram, tornando-se mais capilares para os novos conhecimentos construídos referentes ao objeto de estudo. Da área da geografia, vieram às contribuições sobre a temática das mudanças globais, como dos conceitos sobre riscos e vulnerabilidades e do contexto geopolítico da globalização econômica nas sociedades da contemporaneidade; da biologia, as contribuições sobre toxicologia, para o entendimento da farmacocinética e da farmacodinâmica dos antimicrobianos; da área da medicina veterinária, os referenciais acerca das pesquisas sobre a resistência bacteriana na produção animal intensiva; da medicina, os conhecimentos sobre epidemiologia e conceitos de riscos e vulnerabilidades produzidos no setor da saúde humana; e da área da farmacologia, os conhecimentos sobre modo de ação dos diversos princípios ativos de antimicrobianos. Estes diálogos com as diversas áreas demonstraram, também, que os conflitos devem servir de motivação para novas pesquisas, ao invés de proporcionar a fragmentação e a criação de novas disciplinas, as quais, por vezes, fecham-se em si mesmas pelo corporativismo científico ou pelos mesmos interesses da lógica de mercado. Ressalto ainda, a importância do estágio doutoral na Universidade de Lisboa, que pelo distanciamento do objeto e contato com a experiência europeia auxiliou-me na melhor compreensão da problemática e das políticas adotadas pelos países europeus no enfrentamento da resistência bacteriana aos antimicrobianos.

Logo, a definição da metodologia da pesquisa, com base na análise do perfil das resistências da *E. coli* em frangos de criação intensiva e da identificação de

riscos na exposição das pessoas que vivem em contato com estas aves, auxiliou na busca de respostas aos questionamentos sobre a temática da resistência bacteriana.

Buscando embasamento, sabe-se que a FAO, a OMS, a Organização Mundial de Saúde Animal (OIE) e mais 600 outros representantes dos 184 países signatários do *Codex alimentarius* optaram por fazer a ciência prevalecer e elegeram, em 2011, a evidenciação dos riscos para o uso de antimicrobianos à saúde humana por meio da pesquisa empírica, ao contrário da adoção do Princípio da Precaução, como pretendido por organizações e movimentos internacionais (ZANI, 2012).

As bases para a construção do Princípio da Precaução surgiram na Grécia Antiga estão alicerçadas na ética, na consciência dos acontecimentos dos fatos e no cuidado com as coisas, principalmente, a coisa pública. Na contemporaneidade, o Princípio da Precaução voltou a ser adotado, primeiramente na Alemanha, nos anos 70, e posteriormente, em toda a Europa, especialmente em situações de desconhecimento dos riscos resultantes dos resíduos provenientes da industrialização para a saúde humana. Mas foi na Conferência de Meio Ambiente e Desenvolvimento Sustentável em 1992, que este princípio passou a fazer parte dos documentos oficiais e os seus propósitos expandidos mundialmente para serem aplicados em contextos complexos, especialmente envolvendo riscos socioambientais e à saúde humana (NODARI, 200?).

No Princípio 15 da Declaração do Rio/92 sobre Meio Ambiente e Desenvolvimento Sustentável da Conferência Rio 92 consta que o Princípio da Precaução deve ser a garantia contra riscos potenciais. A perspectiva conceitual apresentada seria aquela que de acordo com o estado atual do conhecimento estes riscos não podem ser ainda identificados. Este princípio afirma que diante da ausência da certeza científica formal, a existência de um risco, de um dano sério ou irreversível requer a implementação de medidas que possam prever este dano (TARREGA, 2008).

Deste modo, na perspectiva de identificação de riscos potenciais, o referencial teórico a seguir pretende contemplar o panorama de uso de antimicrobianos na saúde humana e na produção animal, explorando os contextos de riscos que se apresentam e de possibilidades para o enfrentamento do problema, pois mantidas

as atuais formas de uso destes fármacos, a perspectiva futura quanto ao controle de infecções bacterianas em seres humanos não é animadora.

2.2 A PRODUÇÃO INTENSIVA DE FRANGOS NO CONTEXTO DAS MUDANÇAS GLOBAIS: conflitos socioambientais e o cenário de riscos e vulnerabilidades à saúde humana

No item 2.1 abaixo, descreve-se um panorama da produção de frangos e nas implicações socioambientais decorrentes do modelo de produção intensivo, especialmente na região Sul do Brasil. E, no item 2.2, apresentam-se conceitos acerca de riscos e de vulnerabilidades em saúde, articulados com a problemática da resistência bacteriana decorrentes do uso de antimicrobianos na produção animal e na saúde humana.

2.2.1 O contexto da produção intensiva de frangos no Brasil: interesses em jogo e os conflitos socioambientais

O período entre a décadas de 50 e 70 caracterizou-se pela intensificação da modernização na agropecuária brasileira em relação às novas cadeias produtivas, principalmente, pelas inovações nos processos e nos insumos. Estas inovações no setor das carnes readequaram a utilização da matéria prima e melhoraram os sistemas de produção e de controle, promoveram a redução dos custos de energia e de matéria-prima, estimularam a diversificação da matriz energética e ampliaram a agregação de valor nutricional e de mercado. As inovações reconfiguraram o espaço produtivo e definiram algumas como espaço de processamento e outras de consumo (ESPINDOLA, 2012).

Esse período, definido como “Revolução Verde”, reconfigirou o padrão produtivo agrícola e caracterizou-se pelo estímulo à produção em larga escala a fim de garantir a produção de alimentos para os grandes centros urbanos. O adensamento dos centros urbanos foi impulsionado pelo êxodo rural provocado pelo padrão produtivo que visou, a parti daí, o atendimento ao mercado internacional fortalecendo a lógica capitalista de produção (NAVARRO, 2001).

Dentro desse sistema de larga escala está a criação intensiva de aves de corte para o consumo humano, a qual substituiu rapidamente a criação de aves caipira criadas para a subsistência e a comercialização (ESPINDOLA, 2012).

A criação e a venda ambulante de aves vivas de fundo de quintal predominaram no Brasil até final dos anos 70, quando se passou a questionar a origem das aves comercializadas mortas e dos riscos de transmissão de zoonoses aos consumidores e às aves de criações intensivas do novo modelo de produção (BOSI, 2012).

Ressalta-se que o novo modelo de produção intensiva iniciou entre as décadas de 20 e 30 nos Estados Unidos da América, e se consagrou durante a Segunda Guerra Mundial (1939-1945) pela necessidade de rápida produção de proteína animal para alimentar a população, pois a carne vermelha era enviada para os soldados nas linhas de batalha. Esta produção em escala industrial exigiu a incorporação de novas tecnologias, como o melhoramento genético, o controle sanitário, a nutrição, o manejo e as instalações adequadas (ZIEBERT e SHIKIDA, 2004; POSSAMAI, 2011; ESPINDOLA, 2012).

O melhoramento genético objetiva selecionar aves que serão pais da geração posterior a partir do cruzamento de aves de espécies ou raças diferentes, mantendo ou intensificando genótipos e fenótipos desejáveis, como rusticidade e conversão alimentar. Este processo de melhoramento genético teve início nos Estados Unidos, nos anos de 1920, a partir da formação da *American Poultry Association* e objetivou a realização de pesquisas de sexagem de pintos e a internalização dos princípios mendelianos de genética. Em meados da década de 30, os investimentos americanos pautaram-se em consolidar o programa de controle sanitário em aves, por intermédio do *National Poultry Improvement Plan*. No início dos anos 60, os programas de melhoramento genético preocuparam-se em avaliar o número de ovos para incubação e a taxa de eclosão. Nas décadas de 70 e 80, os investimentos focaram-se em melhorar os índices de conversão alimentar das aves. Porém, a partir da década de 90, as pesquisas objetivaram a agregação de valores econômicos às partes nobres nos cortes de frango (ESPÍNDOLA, 2012).

No Brasil, o melhoramento genético de frangos teve início em 1940, com a importação de matrizes da raça Leghorn para criação no Estado de São Paulo, em 1947, com venda de pintos da raça Hampshire pela granja Guanabara. Os investimentos do governo brasileiro na década de 50 foram de criar centros de referência genética, especialmente no Sudeste, como no caso da ESALQ, em Piracicaba e no Rio de Janeiro. A partir de meados da década de 50, as empresas

particulares, como a Sadia e a Perdigão, e estatais como a Embrapa, passaram a investir no melhoramento genético, impulsionadas, principalmente, por medidas proibitivas de importação de matrizes, permitindo apenas a importação de avós destas matrizes. Porém, com a crise econômica dos anos 80 e início de 90, muitas empresas abandonaram seus programas de melhoramento genético, espaço deixado para as transnacionais, como a americana Tyson Foods, as quais intensificaram as pesquisas e centralizaram o mercado do melhoramento genético na atualidade (ESPÍNOLA, 2012).

As empresas pioneiras de criação de frangos no sistema intensivo foram implantadas no Sudeste, mas foi na região Sul que elas prosperaram. A primeira empresa foi a Sadia S.A, no Estado de Santa Catarina, e também foi a primeira a implantar o sistema integrado de produção de frangos. Seguiram seus passos a Perdigão Alimentos S.A, Chapecó Alimentos S.A, Ceval Alimentos S.A. Os investimentos na avicultura surgiram a partir da década de 50 e se tornaram expressivos a partir da década de 70. Em meados da década de 70, a empresa Sadia estendeu suas atividades ao Paraná, dando início ao modelo produtivo integrado (ZIEBERT e SHIKIDA, 2004) e estimulando o surgimento de novos grupos no setor. Na atualidade, existem aproximadamente 32 empresas atuando neste Estado (SINDIAVIPAR, 2013).

A empresa Sadia obteve êxito na produção intensiva de frangos quando, em 1961, enviou um técnico aos Estados Unidos para se apropriar de conhecimentos sobre a produção intensiva e de estratégias de produção integrada para os frangos, pois a empresa já empregava um modelo similar na suinocultura (DALLA COSTA e SHIMA, 2007). A partir deste período, as empresas do setor privado, cooperativas de pequenos e médios agricultores passaram a produzir frangos e a adotar o sistema integrado de produção. O agricultor, conforme a sua capacidade de endividamento, fornece a infraestrutura e a mão de obra e, em contrapartida, as integradoras fornecem os pintainhos[4], a ração, os medicamentos e a assistência técnica. Os custos financeiros com pintainhos, ração e medicamentos são subtraídos quando da entrega dos lotes para o abate. A renda do criador varia conforme a conversão alimentar do lote de frango entregue, ficando o produtor com

[4] Denominação dada aos pintinhos no nascimento e enquanto possuírem o corpo revestido por penugens.

ônus de eventuais perdas que possam ocorrer, como as mortes dos frangos por colibacilose (ZIEBERT e SHIKIDA, 2004; DALLA COSTA e SHIMA, 2007).

O modelo norte americano de produção em larga escala e industrial, com frangos dispostos em esteira para o processamento, motivou Henry Ford, após visita a um frigorífico, a adaptar a tecnologia das esteiras na linha de montagem de automóveis (ALCOFORADO, 2006), modelo que expressa à produção no sistema capitalista. Na atualidade, as agroindústrias estão incorporando inovações de automação e de robotização, e pelos avanços, num futuro próximo, a estrutura funcionará de maneira semelhante ao modelo de produção automotivo[5]. Entre as analogias feitas em relação ao sistema vigente de produção, as tecnologias são copiadas e adaptadas entre os setores e países. Um exemplo é o caso da China, a qual adotou também o modelo produtivo capitalista de produção de frangos.

O aumento da população humana mundial e que se urbanizou, promovida, especialmente, pelo êxodo rural na década de 70 e 80, estimulou a criação intensiva de frango de corte.

A carne de frango entrou em substituição às carnes vermelhas, mais caras, por possuir alta digestibilidade e baixo colesterol, reduzindo o risco de doenças cardiovasculares. A produção de carne vermelha requer maiores áreas de terra agricultáveis (WEISS, 2010).

Este modelo de produção intensiva veio atender, também, à necessidade de alimentos para a população de baixa renda (BOSI, 2012), especialmente, no caso brasileiro, que em 1994, com a implantação do plano de estabilidade econômica, o Plano Real, a carne de frango ficou como primeira opção entre os consumidores. O frango é considerado para muitos economistas um dos produtos agropecuários que compõe a denominada “Âncora Verde” do desenvolvimento econômico brasileiro (CONSIDERA, SOUSA e BRACALE, 2002).

O aumento na demanda interna e a abertura para as exportações tornou a produção brasileira mais competitiva, ocupando na atualidade a terceira posição de produtor mundial de carne de frango, perdendo apenas para os Estados Unidos e a China. A partir de 2011, a produção brasileira cresceu 6,8% e se aproximou a da

[5] Conforme Everton Krabbe, em palestra no XIV Simpósio Brasil Sul de Avicultura em Chapecó/SC em 11 abr. 2013.

Chinesa, e produziu no mesmo ano 13,2 milhões de toneladas, enquanto os Estados Unidos produziram 16,75 milhões de toneladas (UBABEF, 2012).

Segundo projeções da FAO, até 2050, a produção mundial de alimentos necessitará ser aumentada em 100%. Para isto, esta organização embasa-se nas estimativas da ONU de que em 2050 a população mundial será de 9,1 bilhões de habitantes e 70% será urbana e constituirá grandes centros. Soma-se a este fator a melhoria do poder aquisitivo da população dos países em desenvolvimento que passaram a consumir mais, especialmente alimentos de origem animal (FAO, 2009).

O Brasil possui ainda capacidade de expansão da produção de alimentos por apresentar, entre outros fatores, menor densidade populacional humana em relação à China. Neste país, fatores culturais, como o convívio com animais, propicia o desenvolvimento de doenças transmissíveis aos seres humanos, e as limitações ambientais, pela contaminação das águas, caracterizam-se como barreiras sanitárias. A prova da dificuldade da China em lidar com as zoonoses e as questões sanitárias é o surgimento das gripes causadas pelo vírus H1N1 e pelo vírus H7N9. O vírus *Influenza Aviária* foi o que levou ao sacrifício de aproximadamente 120 milhões de aves na Ásia no final de 2003 e projetou o Brasil como o exportador mundial de frangos a partir de 2006 (BELUSSO e HESPANHO, 2010, UBABEF, 2012).

O GRÁFICO 1 apresenta a evolução na produção brasileira de frangos nos últimos onze anos em milhões de toneladas e o volume produzido.

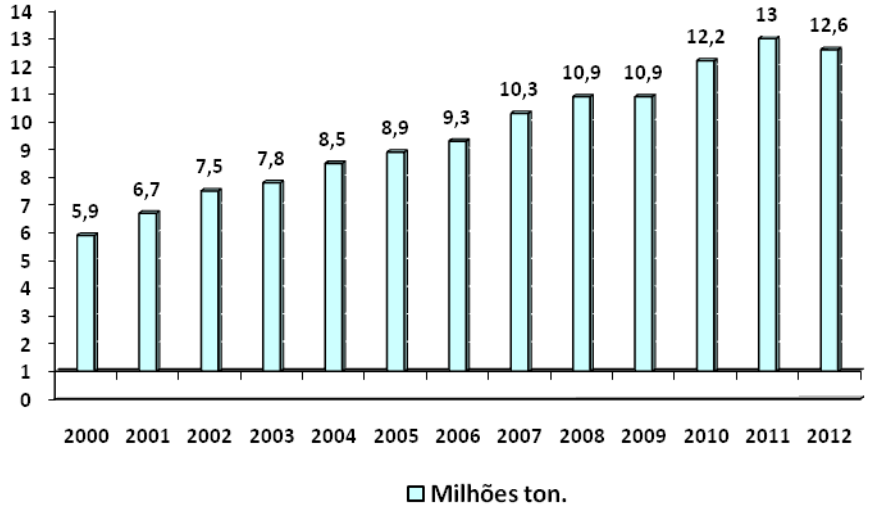


GRÁFICO 1- PRODUÇÃO DE CARNE DE FRANGO NO BRASIL (MILHÕES DE TONELADAS)
FONTE: ADAPTADO PELO AUTOR (UBABEF, 2013)

A produção mundial de carne de frango em 2011 chegou a 81 milhões de toneladas, perdendo apenas para a produção de suínos, com 101,1 milhões de toneladas. No mesmo ano, a produção de carne bovina foi de 56,8 milhões de toneladas (RURALBR, 2012).

De toda a produção brasileira de 2011, 69,8% foi comercializadas internamente e 30,2% exportada, representado 3,9 milhões de toneladas e receita cambial de US$ 8,2 bilhões. Os mercados importadores foram o Oriente Médio com 1,4 milhão de toneladas em 2011, a Ásia com 1,1 milhão de toneladas, a África com 498 mil toneladas, a União Europeia com 488,4 mil toneladas, e a Oceania com 2,8 mil toneladas (UBABEF, 2012).

Atualmente, a carne de frango faz parte do cardápio de boa parte da população brasileira de modo que o consumo *per capita* aumenta anualmente, conforme demonstrado no GRÁFICO 2.

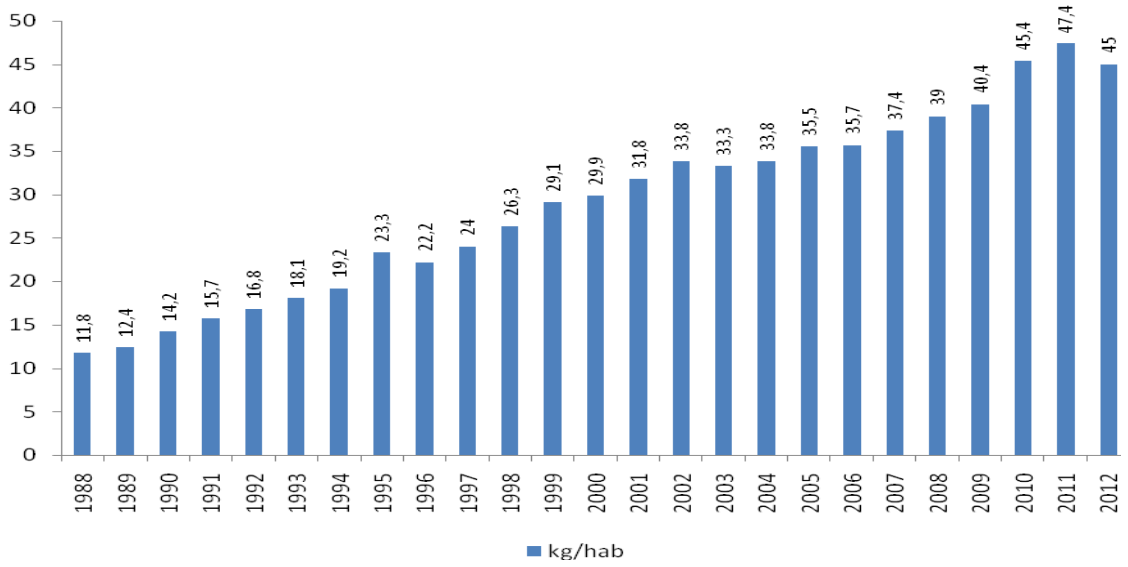


GRÁFICO 2- CONSUMO DE CARNE DE FRANGO *PER CAPITA* NO BRASIL
FONTE: ADAPTADO PELO AUTOR (UBABEF, 2013; SINDIAVIPAR, 2013)

O aumento no consumo *per capita* em 4 kg por ano de 1994 para 1995 reflete a importância que o frango desempenhou durante o turbulento período de implantação do Plano Real. Porém, o aumento gradativo no consumo, por ter sido influenciado pela estabilização econômica e pelas políticas de distribuição de renda.

A queda na produção e no consumo *per capita* de frangos em 2012 é justificada pelo aumento na cotação internacional de grãos, como a soja e o milho,

em decorrência da estiagem nos Estados Unidos, o que gerou crise no setor e a falência de muitas agroindústrias (UBABEF,2013).

A TABELA 1 apresenta o *ranking per capita* dos países consumidores de frangos no mundo. Observa-se que o Brasil ocupa a 7ª posição.

TABELA 1- RANKING DE CONSUMO *PER CAPITA* DE FRANGOS NO MUNDO

POSIÇÃO	PAÍS	Kg/hab/ano	Alta (%)- 2010-2011
1º	Emirados Árabes	67,2	14,09
2º	Kuwait	64,1	6,48
3º	Barein	61,6	10,79
4º	Arábia Saudita	54	11,57
5º	Jamaica	52,3	10,34
6º	Catar	48,7	14,59
7º	Brasil	47,4	7,48
8º	Gabão	46,9	50,8
9º	EUA	44,4	2,3
10º	Cingapura	38,2	5,52

FONTE: UBABEF, 2013

O aumento no consumo também está relacionado a melhoria no poder aquisitivo da população. Existe uma tendência em vincular o maior consumo de proteína animal em substituição aos carboidratos quando cresce a renda familiar (CONSEA, 2010).

A Região Sul se destaca como a principal produtora de frangos no Brasil (60,53%), liderada pelo Estado do Paraná (27,14%) com mais de 31 agroindústrias de grande porte (SINDIAVIPAR, 2013). Esta tendência continuará em função da disponibilidade de mão de obra qualificada para toda a cadeia produtiva e das condições climáticas favoráveis, porém, a disponibilidade e a qualidade da água são fatores decisivos. Na produção de 1 kg de frango, desde a obtenção de grãos até a industrialização da ave, são necessários 6.000 litros de água, fator que restringe a ampliação da atividade avícola em regiões áridas brasileiras, tanto pela disponibilidade, quanto pela qualidade deste mineral. Embora o volume de água represente ser alto, é expressivamente inferior aos 15 mil litros necessários para a produção de 1 kg de carne bovina (HIATH, 2013).

A TABELA 2 apresenta o número de frangos abatidos nos últimos sete anos nos três Estados do Sul do Brasil, com os respectivos percentuais.

TABELA 2- PRODUÇÃO DE FRANGO EM CABEÇAS ABATIDAS NA REGIÃO SUL E PERCENTUAL POR ESTADO

Ano	Brasil	Paraná	%	Santa Catarina	%	Rio Grande do Sul	%
2012	5.026.011.824	1.403.522.683	27,93	886.267.340	17,6	721.005.559	14,35
2011	5.173,359.093	1.391.662.550	26,90	939.376.172	18,16	782.220.827	15,12
2010	4.815.027.642	1.328.856.258	27,60	899.373.049	18,68	757.237.395	16,73
2009	4.509.205.795	1.257.755.311	27,89	845.405.904	18,75	738.096.784	16,37
2008	4.573.353.765	1.222.123.962	26,72	844.616.394	18,47	782.822.287	17,12
2007	4.145.106.391	1.111.029.995	26,80	791.836.549	19,10	708.650.633	17,10
2006	3.796.498.287	1.011.344.959	26,64	736.036.629	19,39	642.506.999	16,92

FONTE: Sindiavipar e MAPA 2013

Na TABELA 3, é apresentado o volume de frangos exportados e o faturamento das exportações dos Estados do Sul do Brasil nos últimos três anos.

TABELA 3- VOLUME DE FRANGOS EXPORTADOS PELOS ESTADOS DO SUL DO BRASIL E FATURAMENTO OBTIDO.

Ano	Brasil	Paraná		Santa Catarina		Rio Grande do Sul	
	US$	t	US$	T	US$	t	US$
2010	6.814.212.363	3.826.764	1.695.147.382	1.001.536	2.019.803.187	1.020.345	1.399.338.633
2011	8.254.465.103	3.945.861	2.068.690.688	1.044.670	2.482.079.498	1.065.585	1.540.334.250
2012	7.704.189.807	3.920.174	2.045.499.157	1.126.284	2.180.019.934	1.015.802	1.385.015.710

LEGENDA: t- toneladas.
FONTE: Sindiavipar, 2013

No que se refere à geração de empregos no setor avícola brasileiro, nas últimas décadas, esta passou de 4 milhões de vínculos diretos, excetuam-se desta contagem os proprietários dos aviários e familiares envolvidos na atividade de produção integrada, os quais recebem da agroindústria pelo volume produzido (BOSI, 2012). No Estado do Paraná, são mais de 60.000 postos de trabalho diretos. O número de famílias produtoras integradas no Paraná ultrapassa 18.000, e mais de 35.000 famílias de pequenos agricultores (30 a 50 hectares) fornecem matéria prima para as agroindústrias, como milho e soja (SINDIAVIPAR, 2013).

Auxiliam a manter esta produção em larga escala os setores de nutrição animal, de medicamentos e de genética. Embora o Brasil figure entre os três maiores produtores mundiais do setor, ainda é dependente de tecnologias e necessita importar material genético dos Estados Unidos (DALLA COSTA, e SHIMA, 2007; POSSAMAI, 2011).

Os investimentos em nutrição animal, medicamentos e genética intensificam os índices de conversão alimentar, de modo que, atualmente, para a produção de 1 kg de frango é necessário apenas 1,7 kg de ração, o que na década de 60 era de 2,4 kg e em 1925 de 4,7 kg. Além da redução no volume de ração, ocorreu a redução no tempo de produção para apenas 42 dias. O melhoramento genético dos frangos proporcionou melhorias na conversão alimentar e o aumento na produção de frangos por aviário por ano. Embora tenha ocorrido a redução no volume de ração para produzir 1 kg de frango, o aumento na produção devido ao aumento nos lotes de frangos produzidos por aviário durante um ano levou ao aumento no volume total de fezes geradas nos aviários (PALHARES, 2010).

Outra dependência da avicultura é com o setor de medicamentos, especialmente antimicrobianos, utilizados largamente para o controle de bactérias causadoras de doenças como a colibacilose (BLANCO et al. 1997). Esta doença decorre da baixa imunidade, devido ao estresse, e também do melhoramento genético em favor da produtividade, pois, quanto mais rápido for o crescimento das aves, menos resistentes se tornam em função da seleção de genes com características voltadas à produtividade (PEREIRA, 2009).

O GRÁFICO 3 apresenta os valores correspondentes à lucratividade das indústrias de produtos químicos farmacêuticos no Brasil. Nestes dados estão incluídos os antimicrobianos dispensados na saúde humana e os usados na produção animal, para os quais, diante da inexistência de dados oficiais, oscilações de câmbio, volume consumido internamente e exportado, é difícil precisar o valor exato aproximado correspondente a estes fármacos.

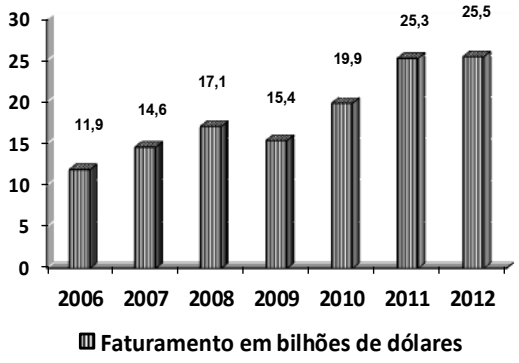


GRÁFICO 3- FATURAMENTO LÍQUIDO DA INDÚSTRIA QUÍMICA BRASILEIRA- PRODUTOS FARMACÊUTICOS
FONTE: ADAPTADO PELO AUTOR (ABIQUIM, 2013)

Pelos dados apresentados em relação aos últimos sete anos, observa-se o aumento no faturamento das empresas produtoras de fármacos no Brasil na ordem de 114,3% entre os anos de 2006 a 2012, o que sugere o aumento na produção e no consumo de medicamentos. O aumento nas exportações de fármacos pode ter influenciado nestes valores, mas é possível creditar ao mercado interno a influência neste faturamento em decorrência da melhoria no poder aquisitivo da população.

A produção alternativa intensiva de frangos de corte, e que não depende diretamente de volume expressivo de insumos químicos, é feita via produção agroecológica, contudo, representa apenas uma pequena parcela e que não é significativa no volume total da produção. Também não é expressiva a produção de frangos de subsistência para a qual não existe um controle rigoroso na alimentação das aves, as quais vivem, na maioria das vezes, em contato direto com resíduos domésticos humanos e animais. Tanto a produção agroecológica quanto a caipira, por apresentarem baixa conversão alimentar, têm maior custo de produção, e por consequência, preços mais elevados para o consumidor, sendo ainda um produto de acesso a uma pequena parcela da população brasileira (ZANUSSO e DIONELLO, 2003).

As agroindústrias do setor de produção animal no Brasil contribuem com 1,5% no Produto Interno Bruto (PIB) (UBABEF, 2013). A atividade de produção integrada de aves tem sido para muitos agricultores de algumas regiões a única atividade de renda, e possível de ser exercida, diante da ausência de políticas públicas no setor agrícola e que apresentem alternativas ao atual modelo produtivo.

Diferentemente dos Estados Unidos e da União Europeia, onde os subsídios à produção garantem aos produtores renda e manutenção do trabalhador no campo, no Brasil, os incentivos fiscais são proporcionados às agroindústrias por meio de instituições financeiras privadas e oficiais. Na maioria dos casos, estas instituições financeiras são acionistas das agroindústrias e as vantagens concedidas não são estendidas aos agricultores.

A União Europeia destina 40% do orçamento para subsídios à produção, o que representou 1 bilhão de euros em 2008 e 650 milhões de euros em 2009. Somente a Alemanha, entre 2008 e 2009, destinou aproximadamente 60 milhões de euros para subsidiar a construção de modernos aviários além de financiamentos

para frigoríficos. Mais de 220 milhões de euros subsidiaram a produção de grãos em 650 mil hectares para a produção de ração animal (WASSERRAB, 2011).

Um novo cenário se desenha à União Europeia em virtude dos compromissos fixados na OMC para redução dos subsídios à agricultura e que somente na exportação de frangos deve significar um corte por volta de 55 milhões de euros, 93% somente aos produtores franceses (MOREIRA, 2013).

No caso Brasileiro, a produção de frangos não garante renda suficiente aos agricultores em decorrência dos custos com energia elétrica e mão de obra contratada, havendo a necessidade de complementá-la por meio da venda da "cama de aviário".

A cama de aviário se caracteriza por um revestimento formado por maravalha[6], serragem ou resíduos agrícolas não contaminados que possibilitam o descanso dos frangos, evitando lesões originadas pelo atrito com as superfícies ásperas, além de auxiliar na absorção das excretas das aves. Este material é removido completamente após a criação de quatro ou cinco lotes de aves (DALLA COSTA e SHIMA, 2007).

Devido ao elevado volume produzido de cama aviária por estabelecimento produtivo por ano e dos aspectos sanitários, há a necessidade de descartá-la, pois a manutenção das excretas nas proximidades das criações pode se constituir em local de reservatório e proliferação de patógenos.

É difícil precisar do volume de cama aviária produzida no Brasil, mas este material é utilizado na totalidade como fertilizante de lavouras de grãos, pastagens, hortas intensiva e domésticas (PALHARES, 2010). Excretas de frangos eram utilizadas na alimentação de bovinos para suplementação proteica. A Instrução Normativa MAPA n°08, de 25/03/2004, e a Instrução Normativa n° 41, de 08/10/2009 proibiu esta prática em função dos riscos sanitários para a produção animal e para a saúde humana.

Até o momento, não existem estudos que permitam apontar quais riscos as excretas de aves de criação intensiva no ambiente podem representar à saúde humana, mas é consenso entre especialistas que se trata de uma das formas de disseminação de resíduos de antimicrobianos e de bactérias comensais e seus genes de resistência.

---

[6] Maravalha é madeira triturada em espessura maior do que a serragem. Ela é utilizada em maior frequência pois não compactar facilmente e ser de fácil revolvimento, diferentemente da serragem.

Diferentemente do setor da suinocultura, onde avanço significativo tem sido promovido no controle de resíduos, no setor da avicultura, as preocupações com o impacto ambiental são pouco expressivas. Isto pode ser atribuído a falta de percepção de risco dos atores envolvidos na cadeia produtiva de carne e de ovos (PALHARES, 2010).

Na XIII Conferência Ibero-Americana de Agricultura, no mês de agosto de 2010, ministros de agricultura de 12 países da América Latina, além de representantes do governo da Espanha e de Portugal, decidiram que as normas de rastreabilidade não devem se limitar às questões sanitárias, mas se ampliarem para o setor ambiental, tecnológico e social. Uma destas normas prevê a priorização da cama aviária para adubo nas lavouras de modo a respeitar as boas práticas com relação ao solo, mantendo distâncias adequadas dos aviários (PALHARES, 2010).

Resíduos do antimicrobiano ciprofloxacina foram encontrados no Reino Unido em esterco de animais e no Noroeste da Alemanha em águas superficiais, e de enrofloxacina em esterco de frango na Áustria (REGINATO e LEAL, 2010).

Reginato e Leal (2010) relataram o potencial de fitotoxidez e de bioacumulação de resíduos de antimicrobianos no solo oriundos de excretas de animais ou lodo de estações de tratamento de esgoto aplicadas como fertilizantes. Um exemplo é a tetraciclina, a qual pode permanecer até 10 anos no solo, como no lodo dos rios, e ser absorvida por plantas como as hortaliças (KÜMMERER. 2008 e 2009). O antimicrobiano sulfadimetoxina pode ser acumulado em volume considerável nas raízes e partes aéreas de espécies vegetais como o painço (*Panicum miliaceum),* a ervilha *(Pisum sativum)* e o milho *(Zea mays).* Porém, a enrofloxacina, em concentrações acima de 100 µg L-1 é tóxica e prejudica o desenvolvimento de raízes e partes superiores de espécies vegetais como rabanete, feijão, alface e pepino. Este fármaco pode ser convertido em ciprofloxacina pela planta. O ácido nalidíxico na cultura do abacateiro foi o que apresentou maior efeito fitotóxico interferindo na formação dos calos. E a flumequina, largamente empregada na aquicultura, em todas as concentrações testadas (50 a 1.000 µg L-1), apresentou efeito negativo no desenvolvimento normal de raízes e folhas da planta aquática *Lemna minor* (REGINATO e LEAL, 2010).

O Fluxograma (FIGURA 1) demonstra a disseminação dos resíduos de antimicrobianos no meio ambiente.

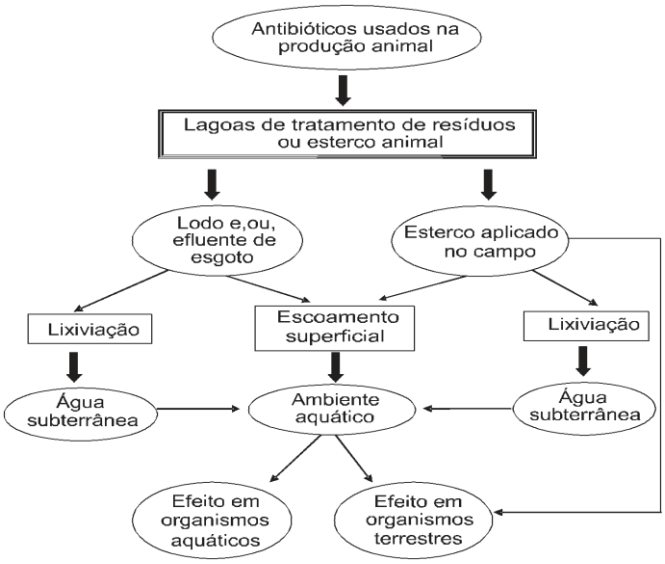


FIGURA 1- CICLO NO MEIO AMBIENTE DOS ANTIMICROBIANOS USADOS NA PRODUÇÃO ANIMAL.
FONTE: Reginato e Leal (2010)

Fato também preocupante refere-se às excretas que atingem mananciais de água e dos minerais ou contaminantes biológicos liberados e lixiviados, como patógenos, principalmente *Salmonellas* e *E. coli,* com potencial de contaminar as águas subterrâneas (SEIFFERT,2000; GUASTALLI, 2010).

A água contaminada por esgoto é a principal fonte de transmissão da *E. coli* na natureza (de 90% a 98% das coliformes), mas pode ocorrer por alimentos expostos à contaminação fecal, seja pela água utilizada na irrigação ou na lavagem para industrialização ou consumo, ou ainda através do manuseio dos alimentos expostos ao consumo (GOULD, 2010; COSTA, 2009; REGINATO e LEAL, 2010). Bactérias comensais, como *E. coli,* se caracterizam como os principais reservatórios de genes de resistência nos animais e no meio ambiente (EDSA, 2008; EFSA e ECDC, 2011).

O aumento constante da prevalência de fluorquinolonas-resistente (FQ) *E. coli* extraintestinais é preocupante e sugere a necessidade de identificar suas origens, reservatórios e vias de transmissão (GIUFRÈ, et al, 2012).

Uma prova dos riscos das resistências bacterianas e dos resíduos de antimicrobianos no ambiente foi a morte de 40 pessoas na Alemanha em decorrência de infecção entérica causada por *E.coli* hemorrágica O157:H7 resistente a mais de oito princípios ativos de antimicrobianos, e transmitida à população por brotos de feijões resultantes de produção agroecológica (BUCHHOLZ, et al, 2011). A transmissão ocorre quando fezes de bovinos são utilizadas como adubo orgânico, onde esta bactéria é encontrada com grande frequência. Descrições mais detalhadas sobre aspectos morfofisiológicos da *E. coli* são desenvolvidos em capítulo posterior.

Mas é frequente a ocorrência de surtos de *E. coli* no mundo. Um destes, e relacionado com *E. coli* O121, foi registrado nos Estados Unidos em 2012, e segundo a informação do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), as infecções até maio de 2013 totalizavam 35 casos em 19 Estados, nove pacientes foram hospitalizados e destes, dois desenvolveram síndrome urêmica hemolítica (SESA, 2013). A contaminação de alimentos como carnes, na maioria das vezes, ocorre devido a falhas na industrialização e na higienização das mãos e materiais.

Outros riscos à saúde humana originados na produção animal, como na avicultura, estariam vinculados ao contato direto das pessoas com as aves, como no caso dos tratadores envolvidos na alimentação e no manejo da criação de frangos. Os trabalhadores em agroindústrias também estão expostos aos micro-organismos, porém, em menor intensidade. Estes riscos foram identificados em pesquisa realizada por Bogaard e colaboradores (2001) no Sul da Holanda, ao analisarem as resistências à ciprofloxacina em *E. coli* isolada de fezes frescas de frangos de corte, perus, aves poedeiras e de fezes de funcionários de frigoríficos e de tratadores. Nesta pesquisa, a resistência de *E. coli* foi maior em tratadores de perus do que em funcionários de frigoríficos, e os padrões de Eletroforese em Gel de Campo Pulsado (PFGE) para os isolados foram bastante heterogêneos, mas em duas fazendas foram isolados padrões idênticos de perus e dos tratadores e também de um frango e de um tratador de fazendas diferentes. Isolados de *E. coli* isoladas das pontas das asas dos perus nos abatedouros apresentaram padrões semelhantes aos tratadores de perus. Além disso, três isolados de *E. coli* isoladas de carne de peru foram idênticas aos isolados de fezes de perus. Os resultados sugerem a transmissão de

clones resistentes e plasmídeos de resistência em *E. coli* de aves para os seres humanos, especialmente nos tratadores (HAMMERUM, HEUER, 2009).

A transferência de bactérias resistentes, ou determinantes genéticos de resistência bacteriana de animais para seres humanos, é aceita pela comunidade científica internacional. Segundo Rostagno (2011), ela pode ocorrer por quatro vias: a primeira ocorre por meio do contato direto com os animais; a segunda, pelo consumo de produtos de origem animal com bactérias resistentes e/ou portadoras de genes que codificam resistência a antimicrobianos; a terceira, no ambiente contaminado por bactérias resistentes por meio da exposição aos dejetos de origem animal; e/ou, a quarta, por meio da ingestão de resíduos de antimicrobianos presentes em alimentos de origem animal, os quais poderão induzir e/ou selecionar populações bacterianas resistentes.

A exposição dos tratadores de frangos de produção intensiva às partículas em suspensão no contato com as aves, as quais podem transferir bactérias e com isto resistências aos antimicrobianos para esta população, até o momento, não é caracterizada como um risco pelo Ministério da Saúde do Brasil (BRASIL, 2006), de modo que o problema não é referenciado em documentos oficiais.

Destaca-se que a maioria das pesquisas relacionadas à saúde humana no setor da avicultura, tanto na criação das aves quanto nas agroindústrias, concentra-se na medicina do trabalho e objetiva verificar riscos relacionados ao esforço físico, à postura corporal, aos ruídos e à concentração de gases amônia (CARVALHO, et al, 2012).

Para o Ministério da Saúde, os agentes biológicos capazes de provocar riscos à saúde humana são os micro-organismos (e seus alérgenos, endotoxinas e micotoxinas), e para a Sociedade Brasileira de Engenharia de Segurança (SOBES), estes riscos podem ser considerados como doenças do trabalho. Entre as infecções estão às agudas e crônicas, parasitoses e reações alérgicas decorrentes, como a provocada por partículas de poeira em suspensão (FERNANDES e FURLANETO, 2004).

2.2.2 Riscos e vulnerabilidade à saúde humana: conceitos e aproximações com a temática da pesquisa

"Ladeio com eles [os otimistas] no sentido de que risco e oportunidade caminham de mãos dadas: dos maiores riscos também podem brotar as maiores oportunidades".

(GIDDENS, p.277, 2010)

A nota de Giddens (2010), e que antecede os escritos e reflexões neste item, explicita a opinião do autor acerca de problemáticas socioambientais cruciais contemporâneas, inseridas no contexto das mudanças globais, e que, segundo ele, exigem o enfrentamento ao invés da inércia absoluta. Para o autor, os riscos produzidos pela sociedade tecnológica somente poderão ser enfrentados com ciência, tecnologia e políticas públicas, mas, principalmente, por meio de um amplo debate democrático e cujos resultados positivos contemplem, acima de tudo, o bem estar de todos os povos no planeta, de modo que o cuidado com o meio ambiente faça parte da agenda dos debates em virtude da gama de riscos que se apresentam.

As reflexões e discussões sobre riscos foram intensificadas por Beck (2010) quando este passou a analisar as implicações negativas da energia nuclear no meio ambiente e os efeitos sobre os seres humanos, como as mortes ocorridas com o vazamento radioativo na usina nuclear de Chernobyl. Estes riscos, ora produtos de ações humanas locais e que expuseram grupos humanos a estes efeitos, passaram de individuais a coletivos, à medida que ultrapassaram fronteiras geográficas por meio de fenômenos físicos (nuvens radioativas), e por fenômenos biológicos, como a contaminação de alimentos, de animais silvestres e seres humanos, tomando conotação de riscos máximos (BECK, 2010).

Os perigos resultam das atividades humanas e de fenômenos naturais que atuam como fatores desencadeantes para que estes possam ser estabelecidos. Para o estabelecimento do risco, necessita-se contar com a identificação das causas, das probabilidades de ocorrência e da avaliação dos danos, além da reorientação dos riscos individuais para o contexto coletivo. Somente na coletividade é que uma crise e uma catástrofe podem ser instaladas. Seriam aquelas condições de "pandemias" ou contaminação em massa. Nenhuma das três situações de riscos máximos apontadas acima atingiu estas duas categorias (GILBERT, 2002).

Para Guivant (2002), um dos grandes problemas nas análises técnicas e quantitativas de riscos está na crítica dominante internacional em relação à identificação, análise e controle de riscos, especialmente, quanto a postura dos peritos ao ignorarem as causas e os danos, a magnitude e as consequências destas medidas, bem como as experiências e interações sociais, assim como as diferentes racionalidades. Estas posturas, segundo a autora, influenciam nas percepções de riscos.

Numa análise às obras de Beck e Giddens, Guivant (2002) ressalta a "incerteza manufaturada" produzida pelas sociedades modernas. Esta incerteza decorre da humanidade sempre ter convivido com riscos, mas estes serem diferentes dos anteriores pelas suas fontes e abrangências. Os riscos aparecem com um caráter irredutível, sem garantias, sem certezas, com efeitos globais, invisíveis e, às vezes, irreversíveis. Esta forma dos riscos expressarem-se é pertinente ao contexto de uso dos antimicrobianos.

Nesta sociedade de riscos, e, portanto, das certezas e das incertezas, leigos e peritos necessitam diariamente fazer escolhas quanto aos riscos que irão orientar suas matrizes teóricas e, por consequência, na percepção destes. Para Guivant (2002), na análise de riscos estão implícitas definições sociais, culturais e políticas, envolvendo interesses de empresas, setores industriais, grupos científicos e profissionais. E, neste contexto, sempre haverá o vencedor e o vencido, os quais passam a determinar as regras do jogo. As incertezas referem-se às obscuridades, como relatadas pelo IDEC (2011) no sistema produtivo brasileiro, e que podem ser ampliadas em nível mundial, conforme a leitura feita nos relatórios europeus de uso de antimicrobianos no setor da produção animal e da saúde humana.

Na atualidade, outros fenômenos biológicos, e intensificados pelas ações humanas, podem representar riscos para a saúde humana, como a resistência bacteriana aos antimicrobianos, e que decorrem principalmente do uso indiscriminado destes fármacos.

Para a OIE, a análise de riscos da resistência bacteriana originada em animais precisa ser verificada por meio de evidências de vulnerabilidade à saúde humana e animal. A definição de risco para a saúde humana, por esta organização internacional, é dada pela infecção de seres humanos com micro-organismos que tenham adquirido resistência a um antimicrobiano específico usado em animais e

tenha havido perda do benefício da terapia antimicrobiana usada na infecção humana (CNPC, 2008).

A identificação do perigo na saúde pública e na saúde animal, segundo a OIE, ocorre quando

> Micro-organismos que tenham adquirido resistência, (incluindo a resistência a múltiplas drogas), devido ao uso de antimicrobianos em animais;
> Micro-organismos que obtiveram determinantes de resistência de outros micro-organismos e que tenham adquirido resistência devido ao uso de antimicrobianos em animais (CNPC, 2008, p.15).

Conforme o relatório PREBAF, o risco à saúde humana se origina quando isolados de *EnterocoCIus* e *Salmonella* adquirem resistências a vários antibióticos, e da presença destas bactérias em alimentos de consumo humano, em relação às possíveis infecções que podem causar em seres humanos.

No caso da análise do risco para a saúde animal, este é “dado pela infecção de animais com micro-organismos que tenham adquirido resistência a antimicrobianos específicos usados em animais, e tenha havido perda do benefício da terapia antimicrobiana usada na infecção animal” (CNPC, 2008).

Os eventos apontados pela Organização Mundial de Saúde Animal para a identificação do perigo no setor da saúde pública e no setor da saúde animal não se diferem, e por isto, há a preocupação com o uso de antimicrobianos e a transferência dos determinantes de resistência.

Porém, existe uma diferenciação conceitual de risco proposto pela OIE com os conceitos da área da saúde, como o apresentado por Gilbert (2002). Para a OIE, riscos constituem uma categoria de eventos e fenômenos que antecedem ao perigo. Já no setor de saúde, risco estaria em categoria acima de perigo, de modo que os danos poderiam ser observáveis nesta escala.

Se a problemática do uso de antimicrobianos na produção animal e no setor da saúde humana ainda não é tida como um risco em países produtores como o Brasil, ou perigo, como proposto pela OIE, é porque interesses impedem esta percepção. O processo de percepção de riscos e manifestação pública depende de fenômenos sociológicos e institucionais. Portanto, para que o risco exista, ele requer ser percebido e influenciado por três aspectos: primeiramente, ele necessita receber tratamento em suas especificidades por uma ou mais áreas do conhecimento, como da saúde pública; em segundo momento, precisa ser abordado por um código de linguagem próprio da área do conhecimento para que possa ser internalizado, e por

último, há a necessidade de identificação das vítimas (BECK, 2010). Por exemplo, a autoridade em saúde pública é comumente atribuída a peritos, como os médicos e cientistas, e estas condições são imprescindíveis para que os riscos possam ser gerenciáveis ou controlados (STEFFEN, 2002).

Conforme Sachs (2007), a ausência de uma formação ecologizante nos especialistas do setor da produção animal e da saúde humana, e por consequência interdisciplinar, tem dificultado a articulação de iniciativas conjuntas para a busca de alternativas. As iniciativas multidisciplinares são fundamentais, mas têm deixado de dar o tratamento necessário às questões cruciais, como dos resíduos de antibióticos no ambiente resultantes das excretas humanas e dos animais. O atual panorama, portanto, apresenta um cenário de conflitos pela ausência de diálogo entre as partes e pela falta de percepção dos riscos.

Nesse conflito, as tecnologias desenvolvidas, os eventuais riscos para a saúde humana e o gerenciamento para controlá-los estão todos situados em contexto social, político e institucional. O enfrentamento requereria que cada setor envolvido negociasse diretrizes para gerenciar riscos, pois uma política bem sucedida de gestão de riscos em saúde é influenciada pela qualidade de informações acerca das possíveis vítimas e de regras aceitas como legítimas para controle (STEFFEN, 2002).

Em países europeus, como a Alemanha e a França, os riscos são gerenciáveis pelo fato da saúde ser prioridade pelos serviços fundamentais, e os medicamentos seguros devem ser um direito garantido. Já nos países em desenvolvimento e emergentes as prioridades são outras e o desenvolvimento é percebido apenas pelo aspecto econômico (STEFFEN, 2002).

Para que um risco se transforme em ameaça diante de possíveis vítimas, conforme destacado por Steffen (2002), como no caso dos tratadores de frangos, dos trabalhadores de agroindústrias e dos consumidores de carne de frango, é necessário que estes grupos estejam vulneráveis às doenças.

O conceito de vulnerabilidade foi cunhado na área da saúde humana na década de 90 do último século a partir do anseio na caracterização de indivíduos e grupos humanos de risco em decorrência da epidemia do vírus HIV (PORTO e PIVETTA, 2009; AYRES, 2009). Este conceito se fortaleceu pela percepção de que a epidemia respondia a fatores não relacionáveis unicamente à patogenicidade viral,

e subsidiou as reflexões e práticas de promoção e prevenção em saúde, bem como da produção de conhecimentos interdisciplinares para o enfrentamento da epidemia e na construção de proposta de gestão e gerenciamento em saúde ambiental, pelo menos nos países desenvolvidos (AYRES, 2009).

Em saúde humana, o conceito de vulnerabilidade parte do contexto de exposição dos sujeitos ao adoecimento, e decorre de um conjunto de características individuais e coletivas, tornando-se mais suscetíveis diante da disponibilidade de recursos. Para tanto, na análise de vulnerabilidade em saúde, a avaliação se articulada em três eixos: 1) o componente individual, o qual se relaciona ao teor da informação que indivíduos têm quanto ao problema suscitado e na capacidade em elaborar e incorporá-la no cotidiano, bem como do interesse e das condições concretas de transformar essas preocupações em práticas seguras; 2) o componente social, o qual se refere à capacidade dos sujeitos em reelaborar e internalizar a informação em mudanças práticas, e que está relacionado à formação educacional da pessoa e com potencial de influenciar em decisões políticas; 3) e, o componente programático, no qual a não exposição aos fatores de risco depende da proteção aos danos, efetivamente e democraticamente, e do comprometimento dos atores e de recursos econômicos para o enfrentamento do problema, assim como programas de gerenciamento e monitoramento[7], de programas em todas as escalas. O importante é destacar que na análise de vulnerabilidade, a análise epidemiológica dos riscos é parte integrante (AYRES, 2009).

O conceito de vulnerabilidade em saúde tem sido adotado, também, para caracterizar grupos humanos específicos mais frágeis ou atingidos por aspectos sociais como a pobreza, fatores de riscos em saúde e fatores genéticos (PORTO e PIVETTA, 2009). Para os autores, as vulnerabilidades presentes na sociedade representam a maior ameaça à saúde.

A vulnerabilidade é medida pela estimativa de danos potenciais e previsíveis que podem afetar uma população, e tem relação à capacidade de resistir das pessoas aos fenômenos naturais (VEYRET, 2007). E, em relação à resistência bacteriana, os mais vulneráveis são as pessoas que se expõem aos agentes, como as crianças, os idosos e as gestantes, indivíduos com sistema imunológico comprometido e cujas condições genéticas não permitem defesas específicas.

[7] Conforme dicionário Aurélio (7ª ed., 2008), monitoramento tem significado semelhante a monitorizar, e compreende o ato de “acompanhar e avaliar dados fornecidos por aparelhagem técnica”.

A resistência bacteriana aos antimicrobianos, enquanto um fenômeno natural tem recebido tratamento de risco apenas em países desenvolvidos pelo fato da responsabilidade do poder público e das instituições em saúde representarem os anseios democráticos que os instituíram. Também, porque o gerenciamento e a gestão de riscos acontecem devido à "existência de vítimas" humanas em função das notificações dos casos de mortes (STEFFEN, 2002).

Nestes países, as ameaças já foram elevadas a riscos máximos, beirando à crise, como no caso da contaminação da produção agroecológica na Alemanha, como anteriormente descrito. O fato desencadeou, na época, vários outros riscos, tais como: à saúde humana, econômicos, políticos e ambientais naturais. O controle foi possível mediante adoção de um conjunto de estratégias, as quais envolveram de maneira multidisciplinar e interdisciplinar peritos de diversas áreas para garantir a identificação de vítimas e a origem da contaminação.

Contudo, em muitos países economicamente emergentes, como no Brasil, a ênfase está nas preocupações com os riscos econômicos, desconsiderando os riscos à saúde humana, tanto que os riscos individuais são negligenciados de modo a não se tornarem coletivos, deixando inclusive de evidenciar perdas de vidas humanas (STEFFEN, 2002).

Diante da falta de dados oficiais quanto aos resíduos de antimicrobianos no ambiente oriundos da produção animal e da saúde humana, cria-se uma atmosfera de desinformação e incertezas em relação à qualidade consumida destes fármacos, e dos possíveis riscos que os resíduos e as resistências bacterianas no ambiente possam representar para a saúde humana. Reforça o atual panorama de incerteza a escassez de pesquisas sobre os riscos que resíduos de antimicrobianos podem provocar no meio ambiente.

No Brasil, uma das poucas críticas ao modelo produtivo de aves foi promovida pelo Instituto Brasileiro de Defesa do Consumidor (IDEC, 2011) por perceber "obscuridade na cadeia produtiva". O IDEC sugere que as agroindústrias incorporem práticas socioambientais mais responsáveis, especialmente junto aos pequenos produtores integrados e aos trabalhadores das agroindústrias, de modo que produtores e consumidores não sejam expostos aos riscos. Segundo o IDEC (2011), é obrigação do MAPA comunicar aos consumidores sobre os resultados no

monitoramento da cadeia produtiva de aves e esclarecê-los sobre as providências tomadas quando detectar violações à legislação.

Na existência de “obscuridades” no processo produtivo, limita-se a possibilidade de percepção de riscos por leigos e peritos que pretendam contribuir na construção de melhores condições socioambientais. Pode-se inferir, ainda, que as recomendações de Sachs (2007), principalmente em democratizar as relações entre setor produtivo e a sociedade, raramente são completas na íntegra por pelas estratégias de “sustentabilidade ambiental” adotadas pelas empresas agroindustriais.

No Brasil, as políticas de monitoramento de resistências bacterianas no setor da saúde humana ainda estão em processo de construção e a ausência de relatórios oficiais disponíveis ao acesso público ratifica este contexto. Trata-se da obscuridade existente no setor da saúde humana.

Esta ausência de informações é contrária ao que sugere a sociedade americana de doenças infecciosas ao recomendar que médicos obtenham informações sobre as taxas de resistência bacteriana locais e o desenvolvimento de vigilância para monitorar as mudanças de susceptibilidade de uropatógenos (KARLOWSKY e TRENDS, 2002).

Para auxiliar nas discussões de monitoramento de uso de antimicrobianos no setor da produção animal e da saúde humana, bem como das resistências bacterianas a estes fármacos, o capítulo seguinte traz uma síntese dos resultados e de como são as políticas europeias nestes setores.

2.3 POLÍTICAS DA UNIÃO EUROPEIA DE MONITORAMENTO DE ANTIMICROBIANOS E DE RESISTÊNCIAS BACTERIANAS NA PRODUÇÃO ANIMAL E NA SAÚDE HUMANA

No primeiro item, apresenta-se, a partir de relatórios oficiais europeus, um panorama dos resultados das políticas europeias de monitoramento da venda de antimicrobianos no setor animal em relação ao volume de carne de frango e de suíno produzido em 2012 nos 15 países europeus mais produtivos.

No segundo item, apresenta-se uma síntese dos dados dos relatórios do Centro Europeu de Controle de Doenças (ECDC) sobre o monitoramento dos

antimicrobianos criticamente importantes na saúde humana e dos relatórios de vigilância de resistência bacteriana na saúde humana para *E. coli.*

2.3.1 **Monitoramento de antimicrobianos comercializados no setor produtivo na União Europeia**

A política de liberação e de estabelecimento de critérios de usos de antimicrobianos na União Europeia foi construída pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), instituição com sede em Londres e descentralizada da Comissão da União Europeia. A EMA é responsável por harmonizar protocolos e supervisionar o uso de medicamentos no setor animal e produtos de uso veterinário (CVMP) com o apoio do grupo científico *Adverory* de Antimicrobianos (SAGAM) (ESVAC, 2012).

O projeto europeu de vigilância em antimicrobianos de consumo veterinário (ESCAV) foi implementado em setembro de 2000 e contempla metodologia de coleta de dados de vendas de agentes antimicrobianos nos países membros.

O primeiro relatório ESVAC foi publicado em 15 de setembro de 2011 e reportou vendas de antimicrobianos de 2005 a 2009. O segundo relatório foi publicado em 15 de outubro de 2012 com dados de 2010 referentes a 19 países (ESVAC, 2012), e em outubro de 2013, foi publicado o terceiro relatório contendo dados de 2012 referentes a 25 países. Este último, contemplou dados de países não integrados à zona do euro, e de países como a Alemanha e a Itália que não disponibilizaram informações para relatórios anteriores. Alguns países, a destacar a Suiça, não forneceram seus dados.

Para a padronização dos resultados, foi adotado o PCU (Unidade de Correção de População). Trata-se de uma convenção para relacionar o volume de animicrobianos consumido na produção animal em mg com o volume em kg de carcaças para diferentes espécies de animais de produção, dentre estes, coelhos, frangos, suínos, bovinos e peixes, assim como do uso de antimicrobianos em animais de companhia. Esta harmonização é necessária devido ao porte e as diferenças em farmacodinâmica e farmacocinética dos antimicrobianos no organismo das diferentes espécies animais (ESVAC, 2012).

A TABELA 4 expõe o volume em toneladas de antimicrobianos consumidos na produção animal em 19 países europeus em 2010 e 25 em 2011.

TABELA 4 - UNIDADE DE CORREÇÃO DE POPULAÇÃO (EM 1000 TONELADAS) ESTIMADO PARA OS ANIMAIS DE PRODUÇÃO POR PAÍS EUROPEU EM 2010 E 2011

PAÍSES	GADO		SUÍNOS		FRANGOS		OVELHAS/ CABRAS		PEIXES		COELHOS		CAVALOS		TOTAL	
	2010	2011	2010	2011	2010	2011	2010	2011	2010	2011	2010	2011	2010	2011	2010	2011
Alemanha		3169		4033		1045		146		21		0,4		185		8600
Austria	444	440	403	392	79	80	34	35					33	93	994	977
Bélgica	479	491	901	931	174	159	16	17	1	1	4	4	86	93	1660	1695
Bulgária		137		62		44		94		6		-		56		399
Chipre		18		56		14		32		5		0,2		3		127
R. TIheca	292	293	240	222	146	139	15	16	20	21	12	10	30	31	755	732
Dinamarca	409	402	1856	1836	120	120	14	13	34	30			70	72	2503	2479
Estônia	61	61	35	34	10	10	5	5	1				4	4	115	114
Eslováquia		104		58		49		34		1				2		247
Eslovênia	100	101	26	25	34	36	11	10	1	0,1	0,04	0,02	9	9	181	182
Finlândia	224	224	181	182	60	62	10	11	12	11			30	30	517	520
França	3340	3376	1887	1902	1151	1219	696	688	234	234	49	55	181	170	7538	7643
Hungria	151	142	316	314	170	170	102	89		20	1	1	27	30	768	767
Islândia	19	19	6	6	5	5	47	47	5	5			31	31	113	114
Itália		1701		989		695		680		204		33		195		4497
Irlanda	1091	1050	250	265	80	79	275	289	47	44			36	42	1778	1770
Letônia	104	111	33	33	16	15	6	6	1	1	0,02	0,002	5	5	165	171
Lituânia	224	213	67	70	40	41	4	5	3	3	0,04	0,04	3	6	342	337
Holanda	983	974	1483	1508	391	387	109	101	7	44	3	3	169	169	3155	3186
Noruéga	222	228	125	126	62	64	94	102		1145			15	15	517	1680
Polônia		1610		1551		739		18						11		3929
Portugal	238	239	349	348	205	206	190	185	8	9	8	8	22	22	1020	1016
Espanha	926	877	3333	3383	703	708	1651	1527	269	274	89	89	277	277	7247	7135
Suécia	320	323	230	221	82	82	47	52		12			145	145	824	835
R.Unido	1750	1767	705	717	1009	1012	1881	2664	196	170			520	395	6061	6724
TOTAL	13771	18069	12437	19264	4537	7180	5208	6866	839	2266	165	201	1692	2026	36256	55872

FONTE: ADAPTADO PELO AUTOR (ESVAC 2012 e ESVAC 2013)

Em 2010, a Europa consumiu 36.256 toneladas de antimicrobianos na produção animal e em 2011 utilizou 55.872 toneladas. Dados sobre a Alemanha, maior produtor de carne suína e segundo maior produtor de carne de frango da Europa, e da Itália, quinto no *ranking* de produção de suínos e frangos, não constam no relatório de 2010, mas foram contemplados no relatório de 2011. A inclusão destas informações justifica, em grande parte, o aumento no consumo de antimicrobianos entre 2010 e 2011.

A tabela 5 apresenta dados do ano de 2012 sobre produção de suínos (EUROSTAT, 2013) e a produção e o consumo de frangos (AVEC, 2013) nos 15 países mais expressivos em produção animal na União Europeia, incluindo aqueles fora da zona do euro. Constam, também, os valores em toneladas, PCU e mg/PCU de antimicrobianos consumidos para a maioria destes países em 2010 e 2011.

TABELA 5- CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS, PRODUÇÃO E CONSUMO DE SUÍNOS E FRANGOS NA EUROPA EM 2010, 2011 E 2012

PAÍSES	PRODUÇÃO DE SUÍNOS (1000 Ton. Carcaças) *	*Ranking* na EU em 2012	PRODUÇÃO DE FRANGOS (1000 Ton. Carcaças) **			*Ranking* na EU em 2012	Exportações em Ton. (1000) em 2012 **	Percentual exportado de frangos em 2012	Cons. *Per capita* Frango em 2011 (AVEC, 2013)	Antimicrobianos consumidos na produção Animal em 2010 E 2011 ***					
										Ton.		PCU[1]		mg/PCU	
			2010	2011	2012					2010	2011	2010	2011	2010	2011
Alemanha	5459.0	1	1.623	1.681	1676	2	490	29	18,5	-	1819	-	8600	-	211
França	1957.4	3	1749	1864	1849	1	526	28	25,5	997	896	7538	7643	132	117
Espanha	3466.3	2	1281	1278	1251	6	128	10	30	1746	1779	7247	7135	241	249
Polônia	1695.2	4	1305	1342	1580	4	518	33	27,6	-	471	-	3929	-	120
Itália	1620.7	5	1221	1232	1256	5	149	12	18,5	-	1663	-	4497	-	370
Dinamarca	1603.7	6	180	180	180	12	85	47	24	119	106	2503	2479	47	43
Holanda	1331.7	7	739	783	810	7	1240	-	22,3	461	363	3155	3186	146	114
R. Unido	824.6	9	1573	1558	1610	3	291	18	28,7	456	344	6061	6724	75	51
Bélgica	1109.6	8	250	239	250	11	484	-	17	299	297	1660	1695	180	175
Hungria	345.9	12	430	466	488	8	189	39	29,3	206	147	768	767	268	192
Romênia	282.1	13	288	265	270	10	79	29	19	-	-	-	-	-	-
Portugal	362.3	11	337	331	324	9	18	6	39,7	176	181	1020	161	166	161
Áustria	529.8	10	125	128	130	-	58	44	20,8	63	53	994	977	63	54
Grécia	114.6		186	187	180	13	22	12	20	-	-	-	-	-	-
Rep. TIheca	239.8	15	212	212	172	14	29	17	23	71	61	755	732	94	83
Irlanda	241.5	14	123	118	124	-	61	49	30	93	87	1778	1770	52	49
Suécia	233.0		86	86	86		51	59	17,7	13	11	824	835	15	13,6
Finlândia	80.4		96	101	107	15	17	16	17	13	12	517	520	25	24

LEGENDA: * EUROSTAT 2013; **AVEC 2013; ****ESVAC 2011 e 2012
FONTE: ADAPTADO PELO AUTOR

No relatório de 2010, o PCU mais elevado foi o da França, e o mais baixo, em 60 vezes, da Islândia (ESVAC, 2012). No ano de 2011, o PCU mais elevado foi da Alemanha e os mais baixos foram da Islândia e da Estônia (ESVAC, 2013).

O país com maior consumo *per capita* de frango foi Portugal, seguido de Espanha e Irlanda, razão pela qual os dois primeiros países apresentaram baixo percentual de exportação, em decorrência da necessidade em abastecer o mercado interno. Em relação ao maior percentual de exportação, a Irlanda figurou em primeiro, o que justificada por apresentar menor densidade demográfica e por consequência, menor volume consumido internamente. Em relação ao volume exportado, a Holanda está em primeiro, e em segundo, a França.

Em relação ao número de toneladas consumidas, a Espanha apresentou-se em primeiro lugar, seguida pela França.

A União Europeia produziu 12.745.000 toneladas de frangos em 2012, exportou 10% do total produzido, enquanto o Brasil produziu 13.260.000 e exportou 26,2% (AVEC, 2013). Em contraste, a produção europeia de suínos foi de 22 milhões de toneladas em 2012 (EUROSTAT, 2013).

Entre os maiores países europeus exportadores de frangos em percentual produzido em 2012, figuraram a Suécia (59%), a Irlanda (49%) e a Dinamarca(47%).

Observou-se, também, que a produção destes países manteve-se constante nos últimos anos, influenciada pelas políticas de subsídios e de controle no volume de produção.

Suécia, Finlândia e Bélgica foram os países com menor consumo *per capita* de frango em 2012. Estes países apresentaram os menores índices de consumo *per capita* e produtividade constante, acima da necessidade, o que justificaria, também, o fato de estarem entre os maiores exportadores em percentual produzido.

Porém, quanto aos aspectos estatísticos, verificou-se a dificuldade em mensurar o volume total produzido, exportado e consumido de carne de frango de países como a Holanda e a Bélgica, dado a incompatibilidade nos dados do relatório AVEC 2013. A Holanda, em 2012, produziu 810 mil toneladas, importou 467 mil toneladas e exportou 1,24 milhão de toneladas, o que gerou excedente de 37 mil toneladas. Considerando que este país teve um consumo *per capita* de 22,3 kg, e a população em 2012 foi de 16.730.300, seriam necessárias 373 mil toneladas para atender a necessidade no consumo interno. Descontadas as 37 toneladas de superávit, faltariam 336 mil toneladas nos registros do relatório da AVEC (2013).

A Suécia foi o país que apresentou o menor consumo de antimicrobiano por quilograma de animal produzido em 2010 e 2011, 15 e 13,6 mg, respectivamente, enquanto a Hungria consumiu em 2010, 268 mg, e a Itália 370 mg em 2011. No setor da produção de frangos, conforme dados da tabela 5, estes países apresentaram o mesmo montante em consumo de antimicrobianos em 2010 e 2011. Os resultados demonstraram que a redução no consumo é possível, mas a erradicação destes fármacos para fins profiláticos e terapêuticos está distante de acontecer.

Do total das vendas de antimicrobianos em 19 países em 2010, 39% foram de tetraciclinas, 23% de penicilinas e 11% de sulfonamidas. Para os antimicrobianos

criticamente importantes para a saúde humana, 0,2% foi de cefalosporinas de 3ª e 4ª geração, 2,2% de fluorquinolonas e 5,7% para macrolídeos (ESVAC, 2012).

Em 2011, o total de vendas correspondeu a 37% de tetraciclinas, 23% de penicilinas, 11% de sulfonamidas e 7% de polimixinas. Para os antimicrobianos criticamente importantes para a saúde humana, 0,2% foram cefalosporinas de 3ª e 4ª geração, 1,6% de fluorquinolonas e 8% para macrolídeos. Dos 20 países que declararam consumo em 2010, 19 apresentaram decréscimo de 0,4 a 28% em mg/PCU em 2011. A Espanha teve um acréscimo de 3,5% em mg/PCU em relação a 2010 (ESVAC 2013).

Das 55.872 toneladas consumidas na Europa em 2011, 15 ton. foram de tetraciclina, 12,8 ton. de penicilinas, 6,1 ton. de sulfonamidas, 3,9 ton. de polimixinas., 112 kg de cefalosporinas, 894 kg de fluorquinolonas e 4,5 ton. de macrolídeos.

Entre 2010 e 2011, o consumo de antimicrobianos na Europa na produção animal foi menor em 2% para a tetraciclina, igual para penicilinas e sulfonamidas, com incremento nas polimixinas. Nos criticamente importantes para a saúde humana ocorreu a redução no consumo das fluorquinolonas e aumentou em macrolídeos.

No âmbito da produção animal ainda não ocorreu à elaboração de relatórios sobre o monitoramento de resistências bacterianas em criações e em animais de companhia, e dentre aqueles países que estão se antecipando ao processo, está a Finlândia. As políticas de controle de uso de antimicrobianos na produção animal naquele país datam de 1949, e dentre as metas futuras está a notificação obrigatória dos casos de MRSA e ESBLs em animais de companhia e em animais de produção, especialmente aves. Além disto, constam como desafios futuros, a revisão nos critérios de harmonização dos produtos veterinários e a disponibilização dos dados via internet.

2.3.2 Monitoramento dos antimicrobianos e das resistências bacterianas no setor da saúde humana na União Europeia

Em 2013, foi publicado pelo ECDC o primeiro relatório de vigilância no consumo de antimicrobianos na saúde humana, elaborado a partir de dados coletados em 2010 nos 29 países Europeus. Este relatório contemplou dados sobre o consumo de antimicóticos, antivirais e antibactericidas das classes tetraciclina, β-

lactâmicos, sulfonamidas e trimetoprim, macrolídeos, lincosamidas, streptomicinas e quinolonas, consumidos nos serviços ambulatoriais e hospitalares.

Os resultados do consumo foram calculados em Doses Diárias Definidas (DDD) por 1000 habitantes por dia, de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS).

Na TABELA 6 consta o consumo em DDD de antimicrobianos na comunidade de 1997 a 2010 em 29 países europeus.

TABELA 6- CONSUMO DE ANTIMICROBIANOS EM DDD NA COMUNIDADE EM 29 PAÍSES DA UNIÃO EUROPEIA DE 1997-2010

PAÍSES	CONSUMO DE ANTIMICROBIAMOS NO SETOR COMUNITÁRIO DE 1997 A 2010 E CONSUMO NO SETOR HOSPITALAR EM 2010														
	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010 CI*	CH**
Alemanha	13.0	13.3	13.6	13.6	12.8	12.7	13.9	13.0	14.6	13.6	14.5	14.5	14.9	14.5	-
Áustria	-	12.6	13.1	12.3	11.8	11.8	12.5	12.5	14.5	14.3	14.7	15.1	15.9	14.9	-
Bélgica	25.4	26.4	26.2	25.3	23.7	23.8	23.8	22.7	24.3	24.2	25.4	27.7	27.5	28.4	2
Bulgária	-	-	15.1	20.2	22.7	17.3	15.5	16.4	18.0	18.1	19.8	20.6	18.6	18.2	1.5
Chipre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	31.9	33.9	32.8	34.4	-	-
Dinamarca	12.2	12.7	12.1	12.3	12.8	13.2	13.5	14.1	14.6	15.2	16.1	16.0	16.0	16.5	1.75
Eslováquia	-	-	25.7	27.6	29.1	26.7	27.6	22.5	25.1	22.5	24.8	23.4	23.8	-	-
Eslovênia	17.5	19.3	19.8	18.0	17.4	16.3	17.0	16.7	16.3	14.7	16.0	15.0	14.4	14.4	1.7
Espanha	21.3	20.6	20.0	19.0	18.0	18.0	18.9	18.5	19.3	18.7	19.9	19.7	19.7	20.3	-
Estônia	-	-	-	-	14.4	11.7	11.1	10.4	11.7	11.8	12.7	11.9	11.1	11.1	1.8
Finlândia	19.4	18.4	18.4	19.0	19.8	17.9	18.7	17.2	18.1	17.4	18.3	17.9	18.0	18.5	2.8
França	33.1	33.6	34.1	33.2	33.2	32.2	28.9	27.0	28.9	27.9	28.6	28.0	29.6	28.2	2.2
Grécia	25.1	24.9	28.5	29.4	29.6	30.6	31.3	33.0	34.7	41.0	43.2	45.2	38.6	39,4	-
Holanda	10.1	9.9	10.0	9.8	9.9	9.8	9.8	9.7	10.5	10.8	11.0	11.2	11.4	11.2	1
Hungria	-	18.3	23.5	18.5	18.6	17.1	19.1	18.2	19.5	17.2	15.5	15.2	16.0	15.7	1.3
Irlanda	-	16.5	18.0	17.6	18.7	18.7	20.1	20.2	20.5	21.2	23.0	22.4	20.8	20.3	1.7
Islândia	22.2	23.1	21.7	20.5	20.0	20.6	20.3	21.4	23.2	20.0	19.3	20.6	19.5	23.1	-
Itália	-	-	24.5	24.0	25.5	24.3	25.6	24.8	26.2	26.7	27.6	28.5	28.7	27.4	2.1
Letônia	-	-	-	-	-	11.0	-	11.8	12.3	12.0	12.1	11.0	10.5	11.8	3.1
Lituânia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	22.7	24.1	25.1	19.7	12.7	2.3
Luxemburgo	27.2	26.9	28.2	27.1	27.6	27.5	28.6	24.9	26.3	25.1	27.2	27.0	28.2	28.6	2
Malta	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	17.9	20.8	21.6	21.3	2
Noruega	-	15.3	-	-	15.6	15.7	15.6	15.7	16.8	14.8	15.5	15.5	15.2	15.8	1.4
Polônia	-	20.7	22.2	22.6	24.8	21.4	-	19.1	19.6	-	22.2	20.7	23.6	21.0	-
Portugal	23.1	23.3	25.2	24.9	24.5	26.5	25.1	23.8	24.5	22.7	22.1	22.6	22.9	22.4	1.4
R. Unido	17.0	16.2	14.2	14.3	14.8	14.8	15.1	15.0	15.4	15.3	16.5	16.9	17.3	18.6	-
Rep Tcheca	-	18.2	18.6	-	-	17.1	16.7	15.8	17.3	15.9	16.8	17.4	18.4	17.9	-
Romênia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10.2	-	-
Suécia	14.6	15.5	15.8	15.5	15.8	15.2	14.7	14.5	14.9	15.3	15.5	14.6	13.9	14.2	1.5

LEGENDA: CI*- Consumo comunitário (e ambulatorial); CH**- Consumo hospitalar;
FONTE: ADAPTADO PELO AUTOR (ECDC 2013 b)

O consumo comunitário em DDD decresceu em 15 países de 2009 para 2010 na ordem de 58%. O país que apresentou DDD mais baixo em 2010 foi a Estônia, com 11.1 e o mais alto foi Grécia com 39.4.

De modo geral, observou-se uma constante no consumo em DDD a partir de 1997 quando dos primeiros registros.

Observou-se que muitos países não registraram o montante de antimicrobianos consumidos no ambiente hospitalar. Porém, entre os que o registraram, a Lituânia apresentou DDD de 3.1, o mais elevado para o consumo hospitalar em relação aos demais, embora esteja entre os mais baixos para consumo comunitário, 11.8. Os dados demonstraram, também, que o consumo no ambiente comunitário é expressivamente superior ao hospitalar.

A TABELA 7 apresenta, em DDD, o consumo das principais classes de antimicrobianos na comunidade em 26 países europeus em 2010.

TABELA 7- CONSUMO NA COMUNIDADE DAS PRINCIPAIS CLASSES DE ANTIMICROBIANOS EM DDD EM 2010 EM 26 PAÍSES EUROPEUS

PAÍSES	POPULAÇÃO EM JANEIRO DE 2010 *	TETRACICLINAS	PENICILINAS	OUTROS β-LACTÂMICOS	SULFONAMIDAS + TRIMETOPRIM	MACOLÍDEOS LINCOSAMIDAS STREPTOMICINAS	QUINOLONAS	OUTROS	TOTAL DE CONSUMO EM DDD EM 2010
Alemanha	81.802.300	2.7	4.1	2.6	0.7	2.3	1.5	0.5	14.5
Áustria	8.375.3	1.2	6.6	1.7	0.2	3.6	1.4	0.3	14.9
Bélgica	10.839.9	2.1	16.3	1.6	0.3	2.9	2.7	2.6	28.4
Bulgária	7.563.7	1.7	8.0	2.3	0.9	3.0	2.0	0.2	18.2
Dinamarca	5.529.4	1.7	10.3	<0.1	0.8	2.4	0.5	0.8	16.5
Espanha	45.989.0	0.7	12.6	1.6	0.3	2.0	2.5	0.7	20.3
Eslovênia	2.047.0	<0.1	9.7	0.4	1.1	2.1	1.1	<0.1	14.4
Estônia	1.340.1	1.9	4.2	0.9	0.4	2.2	0.8	0.7	11.1
Finlândia	5.351.4	4.1	6.6	2.3	1.0	1.5	0.9	2.1	18.5
França	64.716.3	3.2	15.6	2.7	0.4	3.8	2.0	0.6	28.2
Grécia	11.305.1	2.3	12.9	8.9	0.3	8.8	2.9	3.3	39,4
Holanda	16.575.0	2.7	4.4	<0.1	0.6	1.4	0.9	1.3	11.2
Hungria	10.014.3	1.4	6.7	1.9	0.6	3.0	2.0	0.1	15.7
Irlanda	4.467.9	2.6	10.7	1.2	1.1	3.7	0.9	0.2	20.3
Islândia	317.6	5.1	12.9	0.6	0.9	1.6	1.0	1.0	23.1
Itália	60.340.3	0.5	14.6	2.6	0.4	5.1	3.4	0.8	27.4
Letônia	2.248.4	2.2	5.3	0.5	0.8	1.1	0.9	0.3	11.8
Lituânia	3.329.0	1.4	7.0	0.8	<0.1	1.5	0.8	1.2	12.7
Luxemburgo	502.1	2.0	14.0	4.2	0.3	3.9	2.9	1.3	28.6
Malta	414.4	1.0	9.8	5.0	0.2	3.1	1.8	0.4	21.3
Noruega	4.858.2	2.8	6.8	0.1	0.7	1.8	0.5	3.1	15.8
Polônia	38.167.3	2.1	9.4	2.4	0.1	3.5	1.2	2.2	21.0
Portugal	10.637.7	0.7	12.1	1.8	0.5	3.4	3.0	1.0	22.4
R. Unido	62.027.0	4.1	8.6	0.5	1.2	2.7	0.5	0.9	18.6
Rep TIheca	10.506.8	2.3	7.6	1.6	0.9	3.5	1.2	0.9	17.9
Suécia	5.424.9	3.3	7.1	0.2	0.4	0.7	0.8	1.7	14.2

LEGENDA: *EUROSTAT, 2010; ECDC 2013 b
FONTE: ADAPTADO PELO AUTOR

As penicilinas foram os antimicrobianos mais consumidos na Europa em 2010. Contribuíram para estes números o consumo expressivo da Bélgica e da França. As sulfonamidas e o trimetoprim foram os que tiveram menor consumo.

Os países nórdicos se destacaram no consumo de tetraciclinas, assim como a Bélgica e a Itália apresentaram o maior consumo em penicilinas.

Para os macrolídeos, lincosamidas e streptomicinas, o consumo da Grécia foi o mais elevado, seguido pela Itália, a qual teve maior consumo em quinolonas.

Em relação à vigilância da resistência bacteriana na Europa, esta foi implementada em 2001 por meio da decisão N^{o}. 2119/98/EC do Parlamento Europeu e regulamentada pela decisão 85/2004. Esta decisão transferiu as ações para o Centro Europeu de Controle de Prevenção de Doenças (ECDC), o qual em 2010 incorporou as atividades do *European Antimicrobial Resistance Servillance Network* e lançou o relatório referente a 2009. Anualmente, um relatório passou a ser publicado e o número de países membros varia conforme estes ingressam na comunidade europeia (ECDC, 2013).

De 2005 a 2011, dos 29 países, 471596 isolados de bactérias invasivas sanguíneas e do fluido cérebro-espinhal foram registradas. Destas, 344700 (73%) foram isolados de *E. coli*, 74985 (16%) para *Klebsiella pneumoniae* e 51911 (11%) para *Pseudomonas aeruginosa* (ECDC 2012).

As resistências reportadas referem-se às categorias de antimicrobianos criticamente importantes para a saúde humana, como aminopenicilinas, aminoglicosídeos, fluorquinolonas, cefalosporinas de terceira geração e carbapenens, para cada bactéria gênero bacteriano invasivo. (ECDC, 2012).

A TABELA 8 apresenta o percentual de resistência de *E. coli* invasivas para quatro classes de antimicrobianos de 2003 a 2012 em 28 países da União Europeia.

TABELA 8- PERCENTUAL DE RESISTÊNCIA DE *E.coli* EM 28 PAÍSES DA UNIÃO EUROPEIA PARA QUATRO CLASSES DE ANTIMICROBIANOS

	AMINOPENICILINAS										AMINOGLICOSÍDEOS										FLUORQUINOLONAS										CEFALOSPORINAS DE 3ª GER. (G3CREC)									
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
ALEMANHA	47	55	54	60	55	55	56	54	52	50	5	4	6	10	6	7	8	9	8	7	14	24	23	29	30	23	23	25	24	21	<1	2	2	4	8	5	8	8	8	9
ÁUSTRIA	41	46	49	53	53	50	49	51	50	51	5	6	6	8	8	7	6	6	7	6	14	17	19	22	26	23	20	21	22	21	2	3	4	7	9	7	8	7	9	9
BÉLGICA	50	50	53	54	57	55	56	57	59	56	5	5	4	6	5	4	7	6	9	6	12	15	17	19	19	17	20	12	22	22	3	3	4	3	4	4	6	5	6	7
BULGÁRIA	54	64	69	64	70	65	66	72	61	71	22	20	24	28	20	31	18	16	17	26	19	24	29	26	35	32	28	33	30	34	18	22	28	29	23	29	19	25	23	38
CHIPRE	63	61	72	62	72	58	66	62	78	70	11	11	13	10	11	10	10	16	24	21	32	22	29	35	39	45	43	43	47	42	11	9	16	16	18	19	14	20	36	32
CROÁCIA	-	-	-	-	-	-	54	55	55	51	-	-	-	-	-	-	6	6	7	7		-	-	-	-	-	17	17	20	17	-	-	-	-	-	-	7	8	7	6
DINAMARCA	-	-	40	42	43	43	43	46	48	45	-	-	2	3	4	4	4	6	6	7	-	-	5	7	9	10	13	14	14	14	-	-	1	2	3	4	6	8	8	8
ESLOVÊNIA	41	40	42	44	49	49	53	48	54	50	2	5	4	7	7	7	10	9	10	9	11	12	12	15	17	17	18	19	21	21	<1	1	2	2	4	4	5	7	9	10
ESLOVÁQUIA	54	62	59	-	-	-	-	-	-	68	65	6	11	7	-	-	-	-	-	18	21	20	24	14	-	-	-	-	-	42	41	<1	7	8	-	-	-	-	-	31	31
ESPANHA	58	60	62	64	62	63	65	65	66	65	7	7	10	9	10	11	13	14	15	16	21	25	28	28	30	33	31	33	34	34	4	7	8	7	7	9	11	12	12	14
ESTÔNIA	42	55	45	52	50	47	38	37		48	3	2	4	2	6	5	4	6	5	8	5	6	5	7	7	7	8	8	10	14	1	4	1	<1	1	5	2	6	12	8
FINLÂNDIA	33	33	35	36	34	35	36	34	37	40	1	2	2	2	3	4	3	4	5	6	5	7	7	8	8	9	9	9	11	12	1	2	2	2	2	2	3	4	5	6
FRANÇA	50	47	50	53	54	54	55	55	55	55	5	4	5	6	6	7	8	7	8	8	9	8	11	14	15	16	19	18	18	18	<1	<1	1	2	2	4	7	7	8	10
GRÉCIA	44	46	46	46	48	50	51	52	55	55	6	6	7	7	9	15	14	16	17	18	12	12	12	14	19	22	23	24	27	29	6	6	7	6	8	10	10	14	15	16
HOLANDA	45	43	48	47	49	48	45	48	49	49	3	3	4	3	5	6	4	7	8	7	7	7	10	11	13	14	11	14	14	15	1	1	2	3	4	5	4	5	6	6
HUNGRIA	49	55	51	53	54	59	60	65	65	64	8	10	9	12	11	13	16	21	15	17	15	19	22	27	26	26	30	37	31	29	<1	3	4	5	5	9	13	19	15	17
IRLANDA	61	65	67	69	65	67	66	67	70	67	4	5	7	7	10	9	9	10	10	11	10	12	17	21	21	23	22	23	23	24	2	2	4	4	5	6	6	8	9	9
ISLÂNDIA	42	43	38	45	46	44	50	46	48	44	2	<1	<1	7	6	7	7	3	6	4	6	2	3	12	17	6	7	11	14	10	1	<1	<1	<1	2	<1	2	4	6	5
ITÁLIA	52	53	55	56	58	62	63	64	67	68	10	9	11	8	14	14	13	15	18	21	25	28	28	27	32	38	36	39	41	42	6	5	8	7	11	16	17	21	20	26
LETÔNIA	-	-	-	44	43	48	43	50	55	54	-	-	-	5	14	10	13	11	11	12	-	-	-	10	17	14	24	14	17	14	-	-	-	6	14	11	12	12	16	15
LITUÂNIA	-	-	-	55	50	54	58	56	48	52	-	-	-	15	12	12	15	15	10	10	-	-	-	12	9	14	15	14	13	15	-	-		5	7	6	8	9	7	5
LUXEMBURGO	49	49	49	46	49	56	57	63	52	51	4	4	7	6	5	8	9	6	8	6	12	18	19	20	21	22	26	26	24	24	<1	<1	3	2	4	6	8	9	8	11
MALTA	39	48	51	56	54	52	54	44	53	54	18	20	7	15	20	22	21	22	16	14	24	36	31	32	35	34	30	34	32	31	2	4	1	4	13	21	15	16	13	14
NORUEGA	34	32	34	35	38	38	37	38	39	43	<1	<1	2	2	3	3	3	4	4	6	2	4	5	5	7	7	9	9	9	11	<1	<1	<1	1	2	3	2	4	4	5
POLÔNIA	50	45	56	55	56	54	65	60	62	63	10	5	7	11	6	7	7	9	8	12	7	9	20	20	13	20	23	26	27	29	4	5	5	4	2	2	9	8	12	13
PORTUGAL	53	58	58	59	59	58	58	56	57	59	9	13	12	12	12	14	11	12	16	16	26	27	29	28	30	29	28	27	27	30	7	8	12	10	10	10	9	10	11	14
REINO UNIDO	55	53	56	57	55	61	62	62	63	63	4	6	8	7	7	7	7	8	8	9	11	14	17	20	18	15	18	17	18	17	3	3	6	6	9	7	9	9	10	13
REP. TCHECA	45	47	50	56	56	60	61	59	61	57	5	5	6	8	7	9	9	8	9	8	13	16	20	23	24	26	23	23	23	21	1	2	2	5	7	10	10	10	11	11
ROMÊNIA	70	79	78	85	76	55	60	83	71	62	21	33	14	41	35	24	11	12	18	24	14	21	9	41	27	27	18	24	28	27	19	23	17	41	27	24	14	21	21	26
SUÉCIA	29	23	26	28	33	32	33	35	35	-	1	1	1	2	2	2	3	4	5	5	7	8	6	8	10	10	8	11	8	11	<1	<1	1	2	2	2	3	3	4	4

FONTE: ADAPTADO PELO AUTOR A PARTIR DE ECDC 2013

Para as aminopenicilinas, embora os índices tivessem sido menores em 14 países, ocorreu o incremento em 10 países e em quatro mantiveram-se iguais.

A Itália, quinto maior produtor de frango, foi quem teve os maiores índices de resistências para *E. coli* para as quatro categorias de antimicrobianos.

Chama atenção o fato da Bulgária, a qual não produziu frangos em 2012, mas importou 108 mil toneladas, equivalente à produção da Finlândia, e produzido 48,8 mil toneladas de suínos, ter apresentado uma crescente nas resistências bacterianas, especialmente nas cefalosporinas de terceira geração para 38%. Apresentou também resistência de 34% para fluorquinolonas, aminopenicilinas 71% e 26% para aminoglicosídeos.

A equipe de sistematização do relatório de vigilância das resistências em 2012 foi enfática ao concluir que o incremento nos últimos anos nos percentuais de resistências em *E. coli* para cefalosporinas de terceira geração e aminoglicosídeos, e as combinações com outros antimicrobianos, representa preocupação pelo fato desta bactéria estar envolvida nas principais infecções sanguíneas. A equipe finalizou o relatório propondo como estratégias de enfrentamento políticas de monitoramento mais severas e que promovam práticas de higiene para evitar a transmissão de resistências aos antimicrobianos criticamente importantes para a saúde humana, em especial, as cefalosporinas de terceira geração (ECDC, 2013).

Destaca-se que os dados obtidos acerca do consumo de antimicrobianos na produção de frangos, no setor da saúde humana e dos percentuais de resistência apresentados para a *E. coli* em pacientes humanos, são inconsistentes para serem vinculados entre si, dada a influência de outros fatores, como o consumo de antimicrobianos em outras criações intensivas e o fluxo de resíduos e das resistências no ambiente.

Além disso, o relatório ECDC (2013) não especifíca quais são as fluorquinolonas prescritas, de modo que pudesse ser tecida uma vinculação entre o consumo destes na produção animal.

A única análise possível é acerca do expressivo consumo de β-lactâmicos em ambos os setores e que influencia nas elevadas resistências constatadas em *E. coli.*

Uma tentativa de associar as infecções sanguíneas causadas por *E. coli* resistentes às cefalosporinas de terceira geração (G3CREC) em pacientes humanos

internados às resistências desenvolvidas em frangos de criação intensiva, bem como das mortes decorrentes, foi realizada por Collignon e colaboradores (2013) na Holanda. Com base nos dados de 2007, estes constataram que em pacientes internados com septicemia provocada por *E. coli*, 56% destas infecções apresentaram genes de resistência oriundos de frangos, provavelmente, segundo eles, do consumo de carne de frango. (COLLIGNON et al, 2013).

A TABELA 9 apresenta os dados obtidos por Collingnon et al (2013) na Holanda e a estimativa de incidência de *E. coli* resistentes à cefalosporinas de terceira geração e o número de casos de mortes humanas na Europa, tendo os 56% como base de cálculo.

TABELA 9- MORTES HUMANAS CAUSADAS POR E. *coli* ASSOCIADAS AO USO DE CEFALOSPORINAS DE TERCEIRA GERAÇÃO EM FRANGOS NA EUROPA EM 2007

PAÍSES	Incidência de *E. coli* em septicemias por 100.000 hab.	Incidência de G3CREC em septicemias por 100.000 hab.	% G3CREC (ECDC, 2007)	N. de casos de G3CREC	N. de casos de G3CREC associados a frangos	N.de mortes associadas a G3CREC	N. de mortes causadas por G3CREC associados a frangos.
Alemanha	28,5	2,3	8	1,921	1,076	343	192
Áustria	30	2,7	9	226	127	40	22
Bélgica	19,8	0,8	4	84	47	15	8
Bulgária	7,7	1.8	23	139	78	25	14
Croácia	27,8	0,8	3	38	21	7	4
Chipre	27,2	5,3	19	45	25	8	4
Dinamarca	49,1	1,5	3	81	45	14	8
Eslovênia	43,2	1,7	4	35	20	6	3
Espanha	44,7	3,1	7	1,385	776	247	138
Estônia	16,4	0,1	1	2	1	-	-
Finlândia	30,4	0,6	2	32	18	6	3
França	49,7	1	2	617	346	110	62
Grécia	12,4	11,4	8	110	62	20	11
Hungria	11,8	0,6	5	59	33	11	6
Islândia	34,9	1,3	4	4	2	1	1
Irlanda	40,7	2	5	88	49	16	9
Israel	57,4	8,1	14	558	312	100	56
Itália	17,7	2	11	1,149	643	205	115
Letônia	6,7	1	15	23	13	4	2
Lituânia	11,2	0,8	7	27	15	5	3
Luxemburgo	58,9	2,4	4	11	6	2	1
Malta	28,8	3,7	13	15	8	3	2
Holanda	30	1,2	4	205	115	37	21
Noruega	61,2	1,3	2	59	33	10	6
Polônia	7,5	0,2	3	64	36	11	6
Portugal	40,5	4,1	10	431	241	77	43
Reino Unido	38,8	4,6	12	2,821	1,580	504	282
Rep. TIheca	27,7	1,9	7	198	111	35	20
Romênia	3,6	1	28	225	126	40	22
Suécia	49,1	1	2	90	50	16	9
Turquia	14,8	5,9	40	4,440	2,486	793	444

FONTE: Collignon et al, 2013

Assim, os resultados na coluna “número de casos de infecções G3CREC associados a frangos”, revelaram estimativa em 56% do “número de casos de G3CREC”, e o “número de mortes causadas por G3CREC associados a frangos” resulta da mesma base de cálculo a partir do “número de mortes associadas a G3CREC”.

Também o “número de mortes associadas a G3CREC” para todos os países foi estimado pelo cálculo a partir do “número de casos de G3CREC” na Holanda, cujo percentual foi de 17-18%.

Os dados da tabela 9 foram transcritos a partir de tabela similar produzida por Collingnon et al (2013), porém, os autores não explicitaram no artigo os motivos pela inclusão de Israel na estimativa, pelo fato deste não compor a União Europeia.

Para auxiliar na melhor compreensão do conflito entre o setor da saúde humana e da produção animal, no que concerne ao uso de antimicrobianos, o capítulo seguinte apresenta alguns motivos que levam à geração de resíduos nestas áreas e razões pelas quais estes são utilizados largamente na avicultura de corte, além de caracterizar o fenômeno da resistência bacteriana e suas consequências para a saúde humana.

2.4 OS USOS DE ANTIMICROBIANOS NA SAÚDE HUMANA E NA PRODUÇÃO ANIMAL

"A evolução trabalha com pequenos detalhes. Nunca arrisca um tudo-ou-nada. Por isso se permite cometer incontáveis 'erros' individuais, dos quais seleciona, com seu procedimento paciente e lento, ou poucos e igualmente pequenos 'acertos'. O grande empreendimento da tecnologia moderna, que não é nem paciente nem lento, comprime, como um todo e em muitos de seus projetos singulares, os muitos passos minúsculos do desenvolvimento natural em passos colossais, e com isto despreza a vantagem daquela marcha lenta da natureza, cujo tatear é uma segurança para a vida".

(JONAS, 2006, p.77)

A metáfora de Jonas (2006), utilizada para preceder as discussões neste item, auxilia a balizar a crítica sobre o conflito, e suas consequências, envolvendo o uso de antimicrobianos no setor da saúde humana e da produção animal como descrito nos capítulos anteriores.

A seguir, descreve-se, no primeiro tópico, o desenvolvimento dos antimicrobianos e da problemática de uso na saúde humana em função da resistência bacteriana e de como ela é abordada pelos órgãos oficias em saúde no Brasil. Num segundo tópico, descrevem-se os motivos pelos quais são usados antimicrobianos na avicultura de corte e como atuam os programas oficiais de regulação e de controle dos usos destes fármacos.

2.4.1 Os usos de antimicrobianos na saúde humana

Alexander Fleming[8], após descobrir a penicilina (FLEMING, 1929), antibiótico que produziu efeitos excepcionais contra infecções graves e corriqueiras, e que foi utilizada no período de guerra e pós-guerra, alertou que o uso excessivo deste fármaco, e em baixa dosagem, provocaria resistência das bactérias, o que veio a ser ratificado após alguns anos de intensa utilização (PEREIRA, 2009).

O cenário das resistências[9] bacterianas torna-se mais complexo pela capacidade dos micro-organismos resistentes, como *E. coli,* colonizarem a

[8] Em 1928, isolou a penicilina a partir de fungos da família *Penicillium* ao observar que a presença destes em meios de cultivo inibia o crescimento de bactérias. Esta descoberta lhe rendeu, em 1945, o Prêmio Nobel de Medicina

[9] As definições de critérios interpretativos clínicos segundo European Committe on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) são:
Sensível (S) é um micro-organismo que:

microbiota intestinal dos animais homeotérmicos ou selecionarem genes de resistência. Bactérias resistentes e multirresistentes têm grande impacto e implicações na produção animal e na saúde humana, pois além de limitar a possibilidade de tratamentos, são responsáveis pela morbidade e mortalidade, tanto de animais quanto de seres humanos.

Porém, a inexistência de definição consensual no meio científico sobre o conceito de multidroga resistente (MDR), drogas resistentes de espectro estendido (XDR) e drogas pan resistentes (PDR) gera conflitos e dificuldades no estabelecimento de padrões e de interpretações nos testes de suscetibilidade aos antimicrobianos. A prova disto são os critérios utilizados pela Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), European Committe on Antimicrobial Susceptibily Testing (EUCAST) e do United States Food and Drug Administration (FAD) os quais não coincidem com *breakpoints* para alguns antimicrobianos.

Foi com esta preocupação, e para amenizar este problema, que o European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) e o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) procuraram, por meio de uma comissão, padronizar estas terminologias adaptando-as especificamente às bactérias Staphylococcus aureus, *Enterococcus spp., Enterobacteriaceae* (*Salmonella e Shigella*), *Pseudomonas aeruginosa e Acinetobacter*, principais micro-organismos associados às infecções graves e envolvidos no fenômeno da multirresistência (MAGIORAKOS, et al, 2011). Ficou de fora da relação de *E. coli*. Ocorreram também substituições em expressões corriqueiramente utilizadas, como a de “grupos” ou “classes” substituídas por “categorias”, e “subclasses” passa a ser denominado como “agente antimicrobiano”. E, pela nova definição pactuada, MDR consiste no fato de uma bactéria ser resistente pelo menos a um agente antimicrobiano de três ou mais categorias, enquanto XDR foi definido com a resistência a dois ou todos os agentes de uma categoria, ou no máximo a duas categorias, e PDR foi definida como não

---

- É sensível a uma dosagem de antimicrobianos com elevada probabilidade de êxito terapêutico
- Possa ser identificado com eficiência por testes de fenotípicos
- Estes testes podem ser modificados caso verificado mudanças no perfil da bactéria

Intermédio (I) é um micro-organismo que:

- Apresenta efeito terapêutico incerto em relação a dosagem terapêutica. A região do halo de leitura em antibiogramas permanece intermediária em relação ao de sensibilidade dificultando a interpretação.

Resistente (R) é um micro-organismo que:

- É resistente para o antimicrobiano, e leva à falha terapêutica

Disponível em http://www.srga.org/Eucastwt/eucastdefinitions.htm)

susceptível aos agentes antimicrobianos pertencentes a todas as categorias. Contudo, para uma análise mais acurada na definição destes termos, prevaleceu a orientação da comissão para que os laboratórios de referência realizem testes a todos os agentes antimicrobianos conforme a relação sugerida para cada bactéria anteriormente citada.

O principal mecanismo da resistência bacteriana ocorre através do Plasmídeo R, material genético extra cromossômico que confere resistência às substâncias antimicrobiansas ambientais. Esta característica genética pode ser transferida de uma bactéria para outra, nem sempre da mesma espécie, como de *Salmonella* para *E. coli*, e ocorre por meio da conjugação, da transformação ou pela transdução. As resistências também podem ser cromossomais (TORTORA, FUNKE, CASE, 2000).

A transferência de resistência aos antimicrobianos é um fenômeno que pode ocorrer de maneira vertical e/ou horizontal. A transferência vertical ocorre quando uma célula recebe material genético do antecessor a partir do qual ela evoluiu, e a horizontal acontece quando uma célula transfere resistência à outra que não é sua descendente (TORTORA; FUNKE; CASE, 2000). A caracterizar:

1) Conjugação: quando uma bactéria transfere à outra uma cópia de gene, geralmente plasmídeo e a célula receptora adquire as mesmas características de resistência.
2) Transdução: Ocorre quando um gene é transferido por meio de um vírus (bacteriófago) que parasitou a célula bacteriana hospedeira.
3) Transformação: Quando a bactéria adquire pedaços de DNA bacteriano resultantes de micro-organismos mortos do ambiente por meio de fagocitose.
4) Agentes de transferência de genes: bactérias utilizam mecanismos semelhantes aos virais para transferir material genético para células bacterianas próximas.

O fenômeno da resistência desenvolve-se quando, por mutações ou aquisição de genes de resistência, bactérias são expostas às subdoses de antimicrobianos, insuficientes para matar as bactérias, mas o suficiente para promover a seleção. Este fenômeno também ocorre pela exposição a doses elevadas por longo período (EBRAHIM, 2010). A seleção de bactérias resistentes aos antimicrobianos é explicada pelos princípios da teoria da evolução e da seleção

das espécies por Charles Darwin, e consiste na exposição dos seres vivos às pressões impostas pelo ambiente por meio de substâncias orgânicas e inorgânicas nas quais os seres com características genéticas mais favoráveis tendem a sobreviver às hostilidades e os mais fracos eliminados. O que define, portanto, a sobreviviência dos mais aptos por meio da seleção são as pequenas variações no ambiente, pois as extremas levam à extinção de toda uma espécie (DARWIN, 2003).

A resistência bacteriana é, desse modo, um fenômeno natural resultante do processo evolutivo desenvolvido por mutações acidentais que protegem os micro-organismos de substâncias inibitórias produzidas por outros micro-organismos na luta pela sobrevivência e, portanto, em algum momento, as bactérias se tornarão resistentes aos antimicrobianos, como havia sido alertado no Fleming (MCIARTNEY, 2008).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) classifica a resistência bacteriana na saúde humana em hospitalar e comunitária. Conforme a portaria nº 2.616, de 12 de maio de 1998, do Ministério da Saúde, Infecção Hospitalar (IH) é aquela adquirida após a admissão do paciente e que se manifesta durante a internação ou após a alta, quando puder ser relacionada com a internação ou procedimentos hospitalares (AZAMBUJA, PIRES, VAZ, 2004). E a comunitária, conforme a ANVISA (2011) é aquela constatada quando em processo de incubação no ato da admissão no paciente, desde que não relacionada com a internação anterior no mesmo hospital.

No caso brasileiro, até o momento, a resistência hospitalar tem sido o foco das políticas da ANVISA por meio da Política Nacional de Controle de Infecções Hospitalares devido aos frequentes óbitos resultantes por infecções causadas por bactérias multirresistentes. Entre as principais microorganismos que causam as infecções hospitalares, especialmente pós-cirúrgicas e responsáveis por óbitos em hospitais estão *Staphylococcus aureus e Pseudomonas aeruginosa.* Para exemplificar: na Alemanha, a cada ano são internados de 400 a 600 mil pacientes com infecções (BUNDESMINISTERIUM FUR GESUNDHTHEIT, 2011). Na União Europeia, anualmente, ocorrem aproximadamente 25.000 mortes humanas decorrentes de infecções causadas por bactérias multirresistentes, e conforme o centro europeu de prevenção e controle de doenças (ECDC), os tratamentos e

cuidados em saúde aos pacientes custam aos sistemas de saúde, em média, 1.5 bilhão de euros por ano (MENG, et. al, 2012).

Nos Estados Unidos, o Centro para Controle e Prevenção de Doenças (CDC) divulgou um estudo em 2007 afirmando que *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) afeta mais de 100 mil pessoas por ano, causando aproximadamente 19 mil casos fatais (SPÍŽEK, 2010; FERREIRA; CRUZ e FIGUEIREDO, 2011). No Brasil, ainda não ocorre o registro de mortes por infecções causadas por bactérias multirresistentes.

A política de controle de infecções hospitalares, implantada pelo Ministério da Saúde, juntamente com a ANVISA, caracteriza-se pela adoção de técnicas de higienização e de descarte de materiais contaminantes originados de procedimentos invasivos como seringas, curativos e restos de medicamentos. Estas técnicas necessitam seguir as instruções da Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) 306/2004. Para parcelas dos profissionais da área da medicina clínica, uma vez controlada a infecção hospitalar reduzir-se-ia a resistência bacteriana. Porém, nos córregos que recebem os efluentes hospitalares provenientes da higienização e dos esgotos tratados contendo resíduos ou metabólitos de antimicrobianos provenientes de instituições de saúde ou domésticos, a resistência de bactérias, como *E. coli* é elevada.

O controle das infecções hospitalares é fundamental para a redução de óbitos, de internações e dos altos custos econômicos para os sistemas de saúde. Contudo, os dados apresentados nos parágrafos subsequentes, demonstram que a resistência bacteriana ocorre em grande maioria no ambiente externo às instituições de saúde, a denominada “resistência bacteriana comunitária”, e resulta dos resíduos desprezados no ambiente.

Os resíduos de medicamentos estão entre os contaminantes emergentes e constituem produtos de consumo na vida moderna. Os antimicrobianos, em especial, os sintéticos como as quinolonas, apresentam propriedades moleculares físico-químicas complexas, e de natureza iônica, cujos resíduos são eliminados pelas fezes e urina de maneira inalterada, por volta de 90%, como a enrofloxacina, utilizada na produção animal, e cujo subproduto eliminado é a ciprofloxacina (BISELLI, 2011; KÜMMERER, 2008 e 2009).

As fluorquinolonas, como a ciprofloxacina, estão entre os antimicrobianos mais prescritos na saúde humana e animal, daí podem resultar riscos em função dos resíduos presentes nas fezes humanas, especialmente nas de animais utilizadas como fertilizantes. Embora a maioria das pesquisas se concentre na contaminação das águas, é fundamental destacar os riscos destes resíduos no solo (PICÓ e ANDREU, 2007).

Pesquisa realizada por Biselli (2011) no Rio Passaúna, em Curitiba, indicou próximo a Unidade de Saúde São José, alto nível de resíduos de antimicrobianos, de origem hospitalar. Foram encontrados antimicrobianos pertencentes à classe dos β-lactâmicos como penicilinas, cefalosporinas, macrolídeos, sulfas, nitrofurantoína, metronidazol e trimetoprim. Segundo Biselli (2011) tratam-se de resíduos de origem comunitária e que representam riscos epidemiológicos para a saúde humana.

Outro problema refere-se ao descarte de sobras de antimicrobianos vencidos oriundos da aquisição de cartelas não fracionáveis e das sobras em decorrência ao não cumprimento da posologia. Pesquisa realizada no Oeste do Estado de Santa Catarina apontou que 10% dos usuários interrompem o tratamento sem a orientação médica, 88,2% guardaram as sobras no domicílio e 1,8% descartaram os resíduos no esgoto ou no lixo doméstico (KORB e GELLER, 2009). A Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n° 80, de 11 de maio de 2006 da ANVISA, autoriza farmácias a dispensarem medicamentos fracionáveis a partir de embalagens especialmente desenvolvidas para essa finalidade, justamente para evitar sobras no SUS, mas o mesmo não ocorre com a dispensação nas farmácias privadas.

Dentre as iniciativas governamentais para a coleta de resíduos domésticos de antimicrobianos está o projeto de lei que tramita na câmara de vereadores de Curitiba, e que propõe implantar pontos de coleta de resíduos de medicamentos domésticos em farmácias em todo o município, responsabilizando estas pelo descarte. O impasse está em relação aos custos que, segundo o projeto, devem ser de responsabilidade do fabricante. Sabe-se que a coleta e descarte poderão contribuir para a redução dos resíduos no ambiente, mas não influenciarão de maneira expressiva na redução da resistência bacteriana, pois a estratégia está em reduzir drasticamente o consumo destes fármacos e por consequência os resíduos (CMC, 2011).

O fato é que a grande maioria dos antimicrobianos é prescrita desnecessariamente, como indica a pesquisa realizada por Fiol e colaboradores (2010) na cidade de São Paulo. Estes pesquisadores verificaram que 68% dos antimicrobianos eram prescritos inadequadamente no tratamento de infecções respiratórias agudas em crianças menores de sete anos, incluindo a prescrição destes fármacos para o tratamento do resfriado comum. Constataram, também, a a existência de prescrição de antimicrobianos de amplo espectro no tratamento de amidalites e otites. Segundo os autores, a resistência aos derivados de penicilinas do *Streptoccocus pneumoniae* em infecções aéreas tem aumentado de 2,5% para 13%.

Conforme estes pesquisadores, são nos ambulatórios médicos que ocorre a prescrição sem antibiograma prévio devido à necessidade de tratamento imediato de infecções, e para isto se recorre aos antimicrobianos de amplo espectro, os quais combatem bactérias Gram-negativas e Gram-positivas. Esta prática potencializa a resistência das bactérias no ambiente e limita a disponibilidade destes fármacos para tratamentos quando realmente são necessários.

Segundo a Organização Mundial da Saúde, 75% dos antimicrobianos no mundo são usados de maneira inapropriada na saúde humana e na produção animal (WHO, 2013).

Acrescenta-se aos problemas relacionados à prescrição a falta de orientação aos usuários no momento da dispensação da medicação, pois estes não percebem os possíveis riscos à sua saúde quando do uso incorreto. Para Fiol e colaboradores (2010), uso racional de antimicrobianos está relacionado à qualidade da informação que o paciente possui sobre o medicamento e do seu uso, e a ausência de informações aos pacientes na consulta e na dispensação do fármaco cria condições para estes abandonarem o tratamento ou utilizarem de maneira desnecessária (FIOL, et al, 2010).

A falta de conhecimento em relação às indicações dos antimicrobianos é também um problema na comunidade europeia, onde mais de 50% da população ainda acredita que estes fármacos são eficazes contra vírus. Estes dados levaram a comissão europeia a propor ações contra as ameaças da resistência bacteriana e a apostar na necessidade de investimentos em campanhas educacionais de

esclarecimento, bem como investir em programas de educação em saúde humana e no setor de produção animal (EUROPEAN COMMISSION, 2011).

A FIGURA 2 apresenta o ciclo de disseminação no meio ambiente dos resíduos de antimicrobianos oriundos dos serviços de saúde e dos domicílios. Nesta perspectiva apresentada, a água é o principal veículo de disseminação. Não está contemplada a disseminação de resíduos em alimentos de consumo humano e animal, em excretas humanas e de animais silvestres ou de companhia.

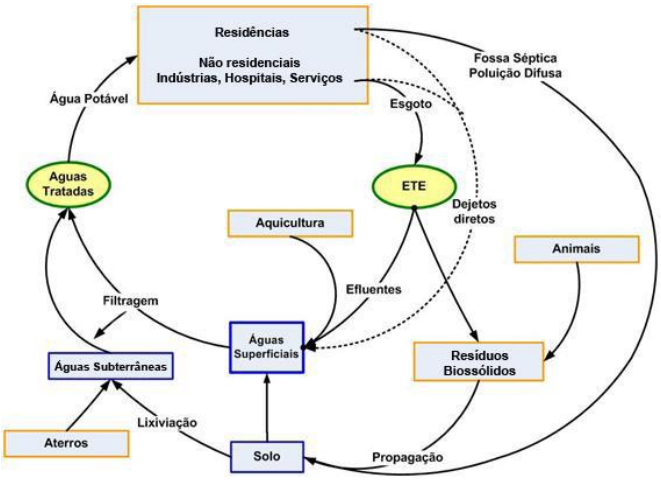


FIGURA 2- CICLO DOS RESÍDUOS DE ANTIMICROBIANOS NO MEIO AMBIENTE
FONTE: Biselli (2011)

As águas, em função dos contaminantes orgânicos como esgotos provenientes de fossas sépticas, descargas irregulares ou oriundos de estações de tratamento por vezes, são fontes de patógenos, como vírus e bactérias, e podem ser responsáveis por doenças do aparelho digestório, respiratório, auditivo e doenças dermatológicas, como as candidíases. Bactérias multirresistentes lançadas no ambiente, como nas zonas costeiras, lagos e rios, especialmente em regiões utilizadas para lazer, como por exemplo, para práticas de banhos, contribuem para a transferência de genes de resistência entre bactérias comensais e por consequência colonizam os seres humanos (BISELLI, 2011).

O aumento da poluição química das águas com metais pesados tem contribuído para o aumento da seleção da resistência bacteriana. Sabe-se que os tratamentos das águas são onerosos economicamente e pouco eficientes para a remoção dos resíduos. Como alternativa estaria a redução na geração de resíduos

de antimicrobianos e a ampliação no tratamento do esgoto com técnicas apropriadas (FIGUEIREDO, 2001).

Como já descrito no capítulo anterior, alguns antimicrobianos são bioacumulativos e os resíduos em lodos de estações de tratamento de esgotos ou excreções de animais utilizados como fertilizantes podem ser absorvidos pelas plantas e reintroduzidos na cadeia alimentar. As células vegetais, ao entrarem em contato com estas moléculas de antimicrobianos sintéticos, excretam metabólitos de maneira semelhantes aos animais (REGINATO e LEAL, 2010).

As fluorquinolonas são degradadas pela luz ultravioleta e não são hidrolisadas ou degradadas pelo aumento de temperatura (BISELLI, 2011; KÜMMERER. 2008 e 2009). Quando resíduos de antimicrobianos no ambiente resultantes das excreções humanas e de animais entram em um nível trófico, podem retornar ao produtor dos alimentos, ou por meio da resistência bacteriana desenvolvida no ambiente (KÜMMERER. 2008 e 2009), ocorrendo o que Beck (2010) denomina de "efeito bumerangue".

A problemática do uso de antimicrobianos na saúde se assevera com a dispersão dos genes de resistência no planeta devido ao fluxo migratório humano resultante do processo de globalização nas últimas décadas. Mas, em contrapartida, estratégias de atuação conjunta são desenvolvidas mundialmente para o enfrentamento do problema (WHO, 2013).

A falta de conhecimento da população, justamente pelas limitadas iniciativas em informá-la sobre os riscos à saúde humana da resistência bacteriana agrava a situação, a considerar, ainda, que a maioria dos profissionais da saúde não interpreta a questão da resistência bacteriana como um problema de saúde pública, sendo necessária à revisão nos critérios de prescrição, de dispensação e de uso de antimicrobianos, pois a atual forma de utilização tem levado a reincidência das infecções, e para o tratamento destas, tem sido necessário antimicrobianos mais eficientes (FIOL, et al, 2010).

2.4.2 Os usos de antimicrobianos na avicultura

No atual modelo de criação intensiva de frangos, o aumento na produtividade é buscado por meio da genética com linhagens híbridas e de crescimento rápido, melhoria nutricional, do manejo sanitário adequado a fim de evitar o contato com animais silvestres, e do uso de medicamentos, como os antimicrobianos. Estes fármacos são utilizados na terapêutica e na profilaxia de infecções bacterianas, e no Brasil, até 2009 (Instrução normativa IN nº 26, 09/07/2009), eram utilizados na mistura das rações para atuarem como promotores de crescimento (ALCÂNTARA, 2010).

Segundo Wang et al (2012), os Estados Unidos, para produzirem anualmente 335 milhões de toneladas de alimentos de origem animal, utilizam de 30 a 50 mil toneladas de antimicrobianos. Deste montante, aproximadamente 12.000 toneladas seriam adicionadas na ração, enquanto que na saúde humana, as prescrições se aproximam de 1.700 toneladas anuais (MCIARTNEY, 2008). Tomando-se como base o montante de 50 milhões de quilos de antimicrobianos utilizados para a produção, pode-se estimar um consumo de 150 gramas para cada 1000 quilos de alimentos produzidos.

Os países europeus, por pressões de movimentos sociais, por grupos de cientistas e por intermédio da EFSA (European Food Safety Authority), regulamentaram o uso de antimicrobianos. No ano de 2001, a Comissão Europeia lançou uma estratégia para combater a ameaça da resistência antimicrobiana para a saúde humana, animal e vegetal, dentre as quais a proibição de uso de antibióticos de prescrição à saúde humana em animais e impôs uma série de ações para os países membros referente à coleta de dados, como a vigilância, a investigação e a sensibilização. Em janeiro de 2006, entrou em vigor a legislação que proibiu a utilização de antimicrobianos como promotores de crescimento. Na sequência, em 2007, a Unidade de Monitoramento Biológico da EFSA publicou especificações para a vigilância da resistência antimicrobiana em duas bactérias zoonóticas, *Salmonella* e *Campylobacter*, encontradas em animais e alimentos. Em 2008, o Painel da EFSA sobre Riscos Biológicos emitiu um parecer sobre alimentos contaminados enquanto veículo transmissor de bactérias resistentes aos antimicrobianos para os seres humanos. Fez-se recomendações sobre a prevenção e o controle da transmissão e

destacou-se a importância das boas práticas de higiene em todas as fases da cadeia produtiva e alimentar. Também foram publicadas outras especificações, como as relacionadas ao controle da resistência antimicrobiana em *E. coli e Enterococcus* em animais e alimentos.

Em 18 de novembro do mesmo ano, o ECDC organizou o primeiro Dia da Consciência Europeia sobre o uso de Antimicrobianos e chamou atenção para a importância do Uso Prudente destes fármacos. O Painel de Riscos Biológicos, em 2009, avaliou a importância para a saúde pública de meticilina, em decorrência da resistência da *Staphylococcus aureus* (MRSA) em animais e alimentos. Os especialista concluiram que o desenvolvimento de MRSA na produção animal representa apenas uma pequena proporção de todas as infecções causadas por esta bactéria na UE. Em 2010, a EFSA publicou os primeiros, relatórios resumidos da UE sobre a resistência antimicrobiana em bactérias zoonóticas encontradas em animais e alimentos os quais abrangeram os anos de 2004 a 2008. Em 2011, a EFSA e o ECDC compilaram um relatório sobre a resistência antimicrobiana em bactérias zoonóticas que afetam os seres humanos, animais e alimentos (EFSA, 2013).

Um dos efeitos imediatos no banimento dos antimicrobianos como promotores de crescimento foi o aumento destes fármacos para fins terapêuticos dispensados na água para o consumo dos animais, mascarando o problema. A França segue o mesmo padrão de consumo dos demais países europeus e relatou vendas e consumo de 1.320 toneladas de antimicrobianos, 82% representou tetraciclinas, sulfonamidas, β-lactâmicos e macrolídeos. Destas 1.320 toneladas, 1.230 foram para fins terapêuticos (93% das vendas de 2005) (MCIARTNEY, 2008).

A prática medicamentosa na avicultura intensiva ocorre pela alta concentração de aves por metro quadrado, condição que gera estresse nos animais de modo a comprometer a imunidade. O melhoramento genético em favor da produtividade é outro fator que interfere negativamente, pois quanto mais rápido ocorrer o crescimento do frango, menos resistente ele se torna (PEREIRA, 2009; ALCÂNTARA, 2010). Os principais fármacos utilizados para fins profiláticos e terapêuticos, e colocados na água de consumo das aves é a amoxicilina, o sulfametozol-trimetroprim, a oxytetraciclina ou a enrofloxacina (DHEILLY, 2011).

O uso de antimicrobianos como promotores de crescimento objetiva a eliminação de bactérias patogênicas que colonizam o trato digestório dos animais de criação para o consumo humano e aumentar a conversão alimentar. Estas doses subclínicas estimulam alterações da microbiota não patogênica. A destruição das bactérias leva a melhor digestibilidade das proteínas, pois os micro-organismos inibem as enzimas pancreáticas e metabolizam as proteínas, produzindo amoníaco e aminas. Pelo controle na população bacteriana, ocorrem alterações no nível metabólico dos animais, aumentando a produção de insulina, favorecendo o aproveitamento da glicose pelas células. O uso como promotor de crescimento colabora, também, para o tratamento profilático de modo a reduzir perdas de peso dos animais provocadas por doenças infecciosas (MAGALHÃES, 1999; TOLLEFSON e KARP, 2004)

Na Suécia, na Noruega e na Dinamarca, o uso de antimicrobianos como promotores de crescimento foi proibido em 1986, caminho seguido pela União Europeia em 2006 ao restringir antibióticos de uso humano na produção animal. Estes países são exemplos por apresentarem políticas de controle de resistência bacteriana. Contudo, o uso de antimicrobianos para fins profiláticos e terapêuticos nestes países não foi abolida (MCIARTNEY, 2008). Entre os antimicrobianos restritos na produção animal nestes três países estão a avoparcina, a ardacina, a bacitracina-zinco, espiramicina, tilosina e virginiamicina, devido às provas da resistência cruzada com medicamentos de uso na saúde humana. E, segundo o MCIartney (2008), embora os países nórdicos tenham deixado de usar promotores de crescimento nas rações, ocorreu o acréscimo no uso de antimicrobianos para fins profiláticos.

A avoparcina teria resistência cruzada com a vancomicina de uso para tratamento de infecções enterocócicas causadas por *Enterococcus faecium;* a tilosina por promover a resistência cruzada com eritromicina utilizada para controle de infecções respiratórias e pelo fato da eritromicina pertencer ao grupo dos macrolídeos. É natural que bactérias patogênicas humanas desenvolvam resistência às lincosaminas e à estreptogramina, o que caracteriza um problema de saúde pública; a resistência cruzada à virginiamicina com a associação de quinupristina/ dalfopristina, importante na medicina humana para o tratamento da resistência de

Enterococcus à vancomicina[10] já foi comprovada (MARSHALL, e LEVY, 2011). No Brasil, a Instrução Normativa Nº 51, de 29 de Dezembro de 2006, do Ministério da Agricultura e Abastecimento, autoriza o uso da eritromicina e da lincomicina na produção de suínos.

Também a pressão de entidades internacionais, como a Organização Mundial da Saúde, foi fundamental em decorrência da preocupação na preservação de antimicrobianos utilizados na saúde humana, especialmente as quinolonas, como a ciprofloxacina. Este apelo foi bem interpretado pela população dos países desenvolvidos, de modo a exigir qualidade dos países exportadores nos alimentos de origem animal, como da carne de frango, principalmente quanto ao Limite Máximo de Resíduos (LMR) permitido. Estas exigências, de modo geral, reorientaram os padrões internacionais, tanto que o risco passou a ser econômico, especialmente para as empresas exportadoras de carnes. O Brasil, por se caracterizar no maior exportador mundial de carne de frango, segue os padrões adotados pela *Codex Alimentarius*, pela União Europeia (EU) e pela *Food and Drug Administration* (FDA).

O Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento do Brasil, por meio da Instrução Normativa 26/2009, regulamentou a fabricação, o controle de qualidade, a comercialização e o emprego de produtos antimicrobianos de uso veterinário[11]. Esta normativa proíbe o uso de determinados antimicrobianos para uso como promotores de crescimento e autoriza outros para fins profiláticos e terapêuticos. Foram autorizados 15 compostos antimicrobianos como aditivos na alimentação animal e outros 50 para fins terapêuticos para uso em bovinos, suínos, aves, cães, caprinos, entre outros animais (REGITANO; LEAL, 2010). (ANEXO I e ANEXO II)

O governo de Portugal, ao seguir as deliberações da comunidade europeia, por meio do Decreto-Lei n. 151/2005, estabeleceu a obrigatoriedade da prescrição médica veterinária para antimicrobianos em animais de consumo humano mediante emissão da receita. Ficou também estabelecido um intervalo de segurança entre a

[10] Kobayashi (2011) e colaboradores realizaram uma análise retrospectiva de testes de suscetibilidade antimicrobiana dos isolados de *Enterococcus* spp. entre janeiro de 2006 a dezembro de 2008 a partir de pacientes internados em um hospital público de Goiânia, e verificaram um percentual de 7,7% de resistência de enterocoClus à vancomicina.

[11] Disponível em http://sistemasweb.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalha Ato.do?method=visualizarAto PortalMapa&chave=1984822284

utilização do antimicrobiano e o abate de animais para consumo humano. Tempo necessário para eliminação dos metabólitos dos fármacos. Estabeleceram-se, ainda, responsabilidades na fiscalização (INFARMED, 2005).

No Brasil, a prescrição de antimicrobianos de uso animal ainda não foi regulamentada pela ANVISA e é de competência do Grupo de Trabalho (GT) a normatização de medicamentos veterinários em alimentos. Compete também aos programas de monitoramento, como o Programa Nacional de Controle de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos Expostos ao Consumo (PAMVet)[12] e o Programa Nacional de Monitoramento e Controle de Resistência Microbiana em Alimentos de Origem Animal Expostos ao Consumo (PREBAF)[13] as discussões referentes ao uso destes fármacos.

---

[12] "O Programa de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos de Origem Animal – PAMVet – definido pela Resolução RDC nº. 253 de 16/09/03, foi desenvolvido pela ANVISA com o objetivo de operacionalizar sua competência legal de controlar e fiscalizar resíduos de medicamentos veterinários em alimentos, conforme determina o inciso II do parágrafo 1º do Art. 8º da Lei nº. 9.782 de 26/01/1999. A implementação do PAMVet é resultado de recomendações originárias de um fórum de discussão promovido pela ANVISA em 2000 e 2001 (RDC nº. 5/2000) que teve a participação de vários atores do governo e da sociedade civil, cujos debates culminaram em uma proposta de ação de vigilância sanitária denominada "Medicamentos Veterinários x Saúde Pública". Esta proposta continha duas linhas básicas de monitoramento, sendo uma relativa ao tema de resíduos em alimentos e outra enfocando a resistência bacteriana, como um tema mais emergente de preocupação com a saúde pública". As políticas regionais são estruturadas pelas secretarias estaduais e municipais de saúde e da agricultura. As análises dos materiais coletados são realizadas pelos LACENs, laboratórios do MAPA e laboratórios privados cadastrados. As políticas de monitoramento de resíduos e de resistências em *Salmonella* e *Enterococcus* e os relatórios decorrentes são publicados no site da Anvisa. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/alimentos /pamvet/relat%F3rio_leite_2004-05.pdf.

[13] Devido às preocupações com o desenvolvimento da resistência bacteriana, a ANVISA, a partir dos anos 2000, iniciou debates na área dos alimentos formando um Grupo Técnico por meio da resolução RDC 05/2000 e que contou com a participação de diversos segmentos da sociedade civil, como universidades, institutos de pesquisa, laboratórios oficiais de saúde pública, e o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. As discussões são orientadas pelos desdobramentos da Codex alimentus, Organização Mundial da Saúde (OMS) e da Organização Mundial para a Saúde animal (OIE). A partir destes desdobramentos foi criado o PREBAF em parceria com o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde-INCQS (coordenação técnica), Instituto Oswaldo Cruz-IOC e Instituto Adolfo Lutz-IAL (laboratórios de referência), Órgãos de Vigilância Sanitária- VISAs e Laboratórios de Saúde Pública-LACENS. O PREBAF tem abrangência sobre 14 Estados (Alagoas, Amapá, Ceará, Distrito Federal, Espírito Santo, Goiás, Minas Gerais, Mato Grosso do Sul, Paraná, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, Santa Catarina e São Paulo). A primeira etapa culminou com o relatório de 2008, quando foram coletadas 2.700 amostras durantes 18 meses nos Estados relacionados. (PREBAF, 2004)

O PREBAF tem por objetivo "elaborar diagnóstico sobre aspectos microbiológicos e de rotulagem da carne de frango comercializada no Brasil, com vistas à definição de medidas de intervenção" e tem como objetivos específicos " avaliar a prevalência, o número de organismos e o perfil de sensibilidade a antimicrobianos de isolados de *Salmonella* sp. e *Enterococcus sp* isoladas a partir de carcaças congeladas de frango expostas ao consumo; e, verificar a adequação dos dizeres de rotulagem do produto às exigências legais, notadamente à Resolução RDC ANVISA nº. 13/01" (PREBAF, 2008)

O Programa de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos de Origem Animal, quando de sua criação, tinha como primeiro objetivo os cuidados com os resíduos de antibióticos no ambiente em função das resistências bacterianas. Outro objetivo seria de monitorar os resíduos em alimentos. O fato é que diante das políticas internacionais, os critérios toxicológicos foram colocados em primeiro lugar.

O estabelecimento do Limite Máximo de Resíduos (LMR) é também objeto de manipulação do mercado. Estes limites são revistos quando surgem problemas os quais podem comprometer o mercado em alguns países, como os europeus. Porém, sabe-se que a seleção de resistência aos antibióticos de uso humano ocorre por concentrações menores ao limite mínimo de resíduos (PEREIRA, 2009). Pesquisa realizada por Pereira (2009), ao verificar a existência de resíduos de fluorquinolonas em peito de frangos produzidos em Portugal, diagnosticou que em 33 amostras analisadas, 26 (79%) possuíam resíduos abaixo do limite mínimo exigido. Estas concentrações, segundo Pereira (2009), não são capazes de promover a seleção de bactérias resistentes, mas de manter as resistências já existentes. Este dado, segundo Pereira (2009) permite afirmar que, pelo menos em Portugal, as fluorquinolonas continuam a ser utilizadas em quantidades expressivas na produção de frangos de corte, e a verificação da contaminação em 79% de amostras não foi produto do acaso.

Em 2012, o Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento, em análise aos materiais coletados em frigoríficos por meio da inspeção federal, constatou 32 violações de resíduos de medicamentos presentes em tecidos de frangos. Quinze se tratavam de violações para antimicrobianos, e destas, nove foram para a enrofloxacina. E, as razões destas violações, estariam no desconhecimento dos produtores sobre a dosagem correta a ser usada e das implicações do uso inadequado[14].

O controle sobre o uso de antimicrobianos na produção animal nos países produtores visa atender aos objetivos da Organização Mundial de Saúde Animal (OIE) por meio das Diretrizes do código sanitário de animais terrestres para o Uso Prudente[15] e Responsável de Agentes Antimicrobianos em Medicina Veterinária. Por

[14] Conforme Alexandre Teixeira ZoCIhe, em conferência no XIV Simpósio Brasil Sul de Avicultura em Chapecó/SC em 10 Abr. 2013

[15] Os propósitos do Uso Prudente estabelecidos pela OIE são:

meio destes objetivos pretende-se proteger a saúde animal e a humana e reforçar a importância das autoridades competentes atuarem no registro e no controle de todos os grupos econômicos e segmentos profissionais envolvidos na produção, distribuição e uso dos produtos antimicrobianos veterinários (CNPC, 2008).

No Brasil, são escassas as pesquisas e não existem dados estatísticos em relação à quantidade de antimicrobianos comercializada na produção animal. A publicação de um estudo qualitativo sobre a comercialização de medicamentos veterinários em frangos de corte pela Secretaria de Estado da Saúde do Paraná, no ano de 2005, é um dos poucos disponíveis, o qual ainda embasa as pesquisas na área. Este estudo apontou 49 diferentes princípios ativos e 126 produtos, destacando-se os grupos de medicamentos preventivos fluorquinolonas (34%), ionóforos (20%), macrolídeos (10%), quinolonas e tetraciclinas (6%), sulfonamidas (4%) e lincosamidas (3%). Os grupos ionóforos (25%), fluorquinolonas (19%), sulfonamidas (14%), tetraciclinas (11%), β-lactâmicos (7%), macrolídeos (5%) e aminoglicosídeos(4%) foram os medicamentos terapêuticos mais relacionados. Norfloxacina, enrofloxacina, monensina, sulfadiazina + trimetropina, avilamicina, amoxicilina, clortetraciclina, sulfaclorperidazina + trimetropina, maduramicina, nicarbazina, neomicina, tiamulina e tilmicosina foram os ingredientes ativos preventivos mais utilizados. Foram constatadas irregularidades, como no uso para promotores de crescimento dos antimicrobianos tetraciclinas, olaquindox, tiamulina, ciprofloxacina, norfloxacina e enrofloxacina, e para fins terapêuticos, das tetraciclinas, penicilinas e sulfonamidas (REGITANO; LEAL, 2010).

Em conformidade com o monitoramento de bactérias patogênicas (*Salmonela e Campylobacter*) e das resistências, o relatório de 2008 do Programa

---

1- Manter a eficácia dos agentes antimicrobianos e garantir o uso racional destas substâncias em animais, a fim de otimizar tanto sua eficácia quanto a segurança dos animais.
2- Respeitar a obrigação ética e a necessidade econômica de se manter os animais em bom estado de saúde
3- Prevenir ou reduzir, tanto que possível a transferência de micro-organismo (com seus determinantes de resistência) dentro de populações animais.
4- Manter a eficácia dos agentes antimicrobianos usados em animais de produção.
5- Prevenir ou reduzir a transferência de micro-organismo ou determinantes de resistência de animais para humanos.
6- Manter a eficácia de agente antimicrobianos usados na medicina humana e prolongar a utilidade destas substâncias.
7- Prevenir a contaminação de alimentos derivados de animais com resíduos de antimicrobianos que excedem o limite máximo de resíduos.
8- Proteger a saúde dos consumidores, garantindo a segurança dos alimentos de origem animal com relação aos resíduos de antimicrobianos e com relação à capacidade de transferência de micro-organismos resistentes para humanos. (CNPC, 2008, p.8):

Nacional de Monitoramento da Prevalência e da Resistência Bacteriana em Frango – PREBAF, disponibilizado pela ANVISA, apontou em 2.710 amostras de marcas de frangos expostas ao consumo em 14 Estados do Brasil, média de 13,7 marcas por Estado, 18 resistências a antimicrobianos em salmonela em 82 amostras (4%).

Os resultados das resistências apontadas no relatório PREBAF são apresentados na TABELA 10.

TABELA 10 - PERCENTUAL DE RESISTÊNCIA DE SALMONELA

Antimicrobiano	2004	2005	2006	Média
Enrofloxacina	64,1	17,1	1,1	27,4
Ceftriaxona	0	11,1	8,5	6,5
Ciprofloxacina	0	0	1,1	0,4
Ampicilina	79,5	62,3	8,5	50,1
Tetraciclina	20,5	15,4	2,1	12,7
Ac. Nalidíxico	51,3	36,7	50	46,0
Sulfametoxazol trimetoprim	0	6,8	14,9	7,2
Nitrofurantoína	50	10,7	4,8	21,8

FONTE: RELATÓRIO PREBAF 2008

Chama atenção a queda no número de resistências para o antimicrobiano enrofloxacina de 2004 para 2006 e a baixa resistência para a ciprofloxacina. A aproximação em discussões referentes a relação entre as resistências em *E. coli* e *Salmonella* pode ser possível considerando que ambas são Gram-negativas, embora não existam registros de transferências de resistências entre estas bactérias.

A lógica de produção de alimentos de origem animal em larga escala e das pesquisas dos órgãos oficiais no controle de bactérias patogênicas, como *Salmonela e Campylobater* na carcaça do frango após abate, atende às políticas de monitoramento das resistências para estas bactérias, mas desconsidera as resistências geradas no processo produtivo, as quais são descartadas no ambiente por meio das excretas, como na cama aviária. A utilização das excretas contendo resíduos de antimicrobianos bioacumulativos, em concentrações elevadas, em atividades agroecológicas pode representar também riscos para a saúde humana.

Consta como observação final no relatório PREBAF de 2008, na avaliação dos resultados, a sugestão de iniciativas necessárias para o enfrentamento dos problemas em virtude da contaminação por *Salmonella* das carcaças de frangos por bactérias patogênicas verificadas em 4% de amostras e altas resistências para

alguns antimicrobianos de uso animal e humano. Constatou-se a existência de 98 perfis de multirresistência a antimicrobianos, provavelmente relacionados, segundo o relatório, ao emprego de antimicrobianos em avicultura. Porém, não foi possível avaliar a relação entre o uso de antimicrobianos na produção de frango e o perfil de resistência encontrado, pela ausência de dados de uso, e vários fatores na cadeia produtiva poderiam ter contribuído para o cenário encontrado no PREBAF.

Diante do perfil de resistência verificado nas carcaças expostas ao consumo, o relatório sugere estudos contínuos e a implementação de medidas preventivas/corretivas a fim de minimizar e conter o problema do avanço da resistência aos antimicrobianos. Sugere, ainda, a detecção da magnitude da resistência aos antimicrobianos, em especial aos de escolha terapêutica na saúde humana e na produção animal, e cortes de carne de frango resfriada como o novo parâmetro de análise.

Contudo, as Diretrizes para a Harmonização de Programas Nacionais de Monitoramento e Vigilância em Resistência Antimicrobiana, do Código Sanitário de Animais Terrestres, elaborado pela OIE, no item resistência antimicrobiana,[16] apontam também a vigilância e o monitoramento da resistência bacteriana para as seguintes necessidades: a) acompanhar as tendências de resistências antimicrobianas das bactérias; b) detectar a emergência de novos mecanismos de resistência antimicrobiana; c) fornecer os dados necessários para a condução de análises de risco relevantes para a saúde humana e animal; d) fornecer a base para recomendações de políticas à saúde animal e saúde pública; e, e) fornecer informações para práticas e recomendações de uso prudente (CNPC, 2008).

[16] O desenvolvimento de programas de monitoramento e vigilância em resistência antimicrobiana tem como aspectos gerais ocorrer [...] em intervalos regulares ou a contínuação da prevalência das modificações que ocorrem em bactérias resistentes de origem animal, alimentar, ambiental e humana, constitue uma parte crítica da estratégia para limitar a disseminação da resistência antimicrobiana e para otimizar a escolha dos antimicrobianos usados nos tratamentos. Também deve ser considerado o monitoramento de bactérias em produtos de origem animal destinados ao consumo humano coletados em diferentes pontos da cadeia de produção de alimentos, incluindo processamento, embalagem e venda (CNPC, 2008, p.2) .
E, quanto a origem das amostras, cada país membro deve examinar seu próprio sistema de produção de animais e decidir, depois da análise de risco, a importância relativa da resistência antimicrobiana e seu impacto na saúde animal e humana. As categorias de animais que devem ser consideradas para a amostragem incluem bovinos adultos e bezerros, suínos destinados ao abate, frangos de corte, falinhas poedeiras e/ou outros tipos de aves e peixes de criação (CNPC, 2008, p.2).

Para a OIE, são três as categorias de isolados bacterianos que necessitam ser monitoradas: a primeira é das bactérias patogênicas para animais, e neste grupo deve ser detectada a resistência emergente, de modo que seja relevante para a saúde humana e animal, e assim orientar os médicos veterinários na prescrição de drogas adequadas; a segunda categoria deve envolver bactérias responsáveis por zoonoses como *Salmonella*, *Campylobacter jejuni* e *C. coli*; e, *E. coli* enterohemorrágica, como o sorotipo 0157, patogênica para humanos mas não para animais, deve ser incluída em programas de monitoramento e vigilância de resistência. *E. coli* sorotipo 0157 necessita ser monitorada em bovinos; e a última categoria, a das bactérias comensais, como *E. coli* e *enterococcus*, pelo fato de serem consideradas como reservatórios de genes de resistência antimicrobiana, os quais podem ser transferidos a bactérias que sejam patogênicas para animais ou humanos. Estes micro-organismos precisam ser isolados de animais sadios por métodos validados (CNPC, 2008).

Conforme o relatório do PREBAF, as preocupações e sugestões da OIE, acima relatadas, especialmente com bactérias comensais como *E. coli* e suas resistências, ainda não são alvos das políticas de monitoramento. As agroindústrias realizam cotidianamente o monitoramento das resistências de *E. coli* nas carcaças, mas com objetivos próprios em função dos usos de antimicrobianos na produção, principalmente no controle da colibacilose. Estes dados das agroindústrias não são de domínio público.

A questão envolvendo o uso de antimicrobianos é complexa e há de se ter a urgência em proteger aqueles que ainda têm boa eficácia em tratamentos de infecções, pois as bactérias tornam-se resistentes de maneira mais rápida do que ocorre a produção de novos princípios ativos, e, para piorar, as indústrias farmacêuticas têm investido em maior escala na produção de fármacos para o tratamento de doenças crônicas degenerativas (OMS, 2012).

Os defensores do uso de antimicrobianos na produção, especialmente, no setor de produção de rações, alegam que o Princípio de Precaução sugerido por instituições internacionais deve ser substituido pela análise de risco, como proposto pela OIE, a FAO e a OMS em 2011 (ZANI, 2012). Na defesa da continuidade deste modelo produtivo, argumentam estes interlocutores que o não uso dos antimicrobianos poderá trazer consequências maiores à saúde humana e à animal,

principalmente aos consumidores, do que o uso. Tomam como exemplo a virginiamicina, cuja chance de gerar resistência é de 0,7 a 14 em 100 milhões, e a probabilidade de geração de infecções causadas por *Salmonella* e *Campylobacter* em consumidores ser expressivamente maior (ZANI, 2010).

Além disso, para Zani (2010), a redução destes fármacos no uso para melhorar a conversão alimentar reduziria o desempenho em 3,78% e aumentaria os custos em 3% em frangos e 9,2% em suínos. Afirma, ainda, que o aumento no custo de produção seria na ordem de R$ 1 bilhão anual, além de acentuar os casos de doenças infeCIiosas, necessitaria de volume maior de antimicrobianos para tratamento das doenças e geraria riscos de contaminação por bactérias aos produtos de consumo humano de origem animal. Como consequências, o autor lista a redução no número de lotes produzidos por ano, lotes desuniformes, aumento no custo de abate, diminuição da absorção de nutrientes, aumento da carga de dejetos e maior incidência de doenças entéricas advindas da maior utilização de antibióticos (ZANI, 2010).

Segundo o setor de produção de rações animal, a suspensão no uso de antimicrobianos, na ausência de técnicas alternativas, levará ao desenvolvimento de bactérias resistentes e ao aumento do número de infecções em seres humanos. No setor animal, resultaria em sofrimento e mortes de animais, ferindo os princípios internacionais de bem estar animal, assim como culminaria com elevadas perdas econômicas (ROSTAGNO, 2011).

O setor industrial de rações é, para Zani (2010), o elo imprescindível na cadeia de produção de proteína de origem animal para o consumo humano, o qual estaria empenhado em garantir a segurança alimentar, e para isto mantém-se alerta “às ameaças dos movimentos ideológicos contrários” aos usos de antimicrobianos na produção. Conforme Zani (2010), não basta o acesso à informação por parte de pesquisadores sobre riscos destes fármacos à saúde humana, por mais que esta tenha sido construída com base em evidências empíricas, é necessário que os sujeitos se disponham a discutir e a aceitar “argumentos racionais bem fundamentados”.

A suspensão do uso de antimicrobianos no setor de produção animal, segundo o argumento do autor anteriormente apresentado, somente se justificaria mediante a produção de evidências científicas que apontem a existência de riscos à

saúde humana. Mas, para tais evidências, as pesquisas empíricas necessitariam ser avaliadas e validadas pelos *experts* do setor produtivo. Pesquisas fora desta perspectiva objetivam, segundo ele, apenas desqualificar a produção e caracterizam-se como “movimentos ideológicos” os quais se opõem aos interesses produtivos e, por consequência, ao crescimento econômico.

A negação ao Princípio da Precaução por parte do setor produtivo é um fato consumado. A oposição a este princípio como sugerido pela OIE e que defende o Uso Prudente tem o apoio dos países europeus.

O Princípio da Precaução, como adotado por movimentos ambientalistas, proíbe a ação em caso de riscos ao meio ambiente ou ao ser humano e é quanto às limitações a este Princípio que Zani (2010) fez a sua crítica. Este princípio também é criticado por Giddens (2010), para o qual, em situações extremas, ações devem ser tomadas. Para o autor, muitas vezes, medidas urgentes precisam ser tomadas, ao invés da adoção da inércia, o que, em outras palavras, para muitos, seria o Princípio da Precaução. Porém, no caso de países produtores como o Brasil, onde às atividades básicas de monitoramento sugeridas pela OIE não são cumpridas, a adoção do Uso Prudente ficaria comprometida, dada a desinformação. Para a adoção do Uso Prudente, haveria a necessidade de se ter a noção do contexto de uso de antimicrobianos face as condições ambientais.

O Princípio da Precaução (PP) ou Cautelar (PC) é criticado por Giddens, (2010) para quem questões cruciais que colocam em jogo a vida humana necessitam de enfrentamento e não da inércia como resposta. Para o autor, o PP centraliza-se unicamente em um dos extremos do risco, o qual se configura com a possibilidade de danos. Giddens (2010) destaca que riscos dão sabor à vida e são primordiais para novas opiniões e ideias em todos os campos da ciência e da esfera política, assim como para o desenvolvimento econômico mais equilibrado (GIDDENS, 2010). Na crítica aos riscos, este autor os caracteriza como oportunidades de mercado, fato que pode ser evidenciado nos diversos setores da economia, onde a busca por alternativas aos antimicrobianos tem movimentado as empresas do setor.

Giddens (2010) sugere a adoção do “Princípio da Percentagem” em substituição ao Princípio da Precaução, pois, segundo ele, na avaliação de riscos, necessitam ser consideradas as oportunidades entre os custos e os benefícios a que

estão submetidos os sujeitos. A análise de custos e benefícios precisa ocorrer em contexto democrático e pressupõe o debate público, uma vez que envolve uma escolha entre riscos, e quando o debate não conduz a um acordo entre as partes, no final, os legisladores e executores de medidas políticas deverão fazer escolhas entre as opções que se apresentam mais favoráveis, e mesmo aquelas que num primeiro momento possam se apresentar como contrárias aos interesses da coletividade poderão ser aplicadas (GIDDENS, 2010).

O Princípio da Percentagem marca o reconhecimento de que não há isenção de riscos em qualquer curso de ação (ou inação), e de que, por conseguinte, há na maioria das situações, um balanço de riscos e oportunidades a ser ponderado em toda a esfera política e seus contextos (GIDDENS, 2010).

2.5 PRINCIPAIS CLASSES DE ANTIMICROBIANOS: mecanismos de ação e mecanismos de resistência

Neste item, discorre-se sobre os mecanismos de ação dos antimicrobianos utilizados na saúde humana e na produção animal, e dos mecanismos de resistência bacterianos para anular seus efeitos. Relacionam-se, para isto, diversos grupos e que constam na tabela 11, os quais constituíram o padrão de teste de susceptibilidade aplicado às culturas de *E. coli* isoladas de fezes de tratadores de frangos de criação intensiva (TI) e tratadores de frangos de criação de subsistência (TS), de fezes de frangos de criação intensiva (CI) e de frangos de subsistência (caipira) (CS), coletados em agosto de 2012, em municípios próximos à Curitiba.

TABELA 11- RELAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS ANALISADOS NESTA PESQUISA

CLASSES		AGENTES ANTIMICROBIANOS		GERAÇÃO	USO E/OU ANIMAL(A) HUMANO (H)
β-LACTÂMICOS	Penicilinas	Ampicilina	AMP		A e H
	Cefalosporinas	Ceftriaxona-	CRO	3ª	H
		Ceftazidima-	CAZ	3ª	H
		Cefotaxima-	CTX	3ª	H
		Cefepime-	FEP	4ª	H
QUINOLONAS	Quinolonas	Ac. Nalidixico-	NAL	1ª	H
	Fluorquinolonas	Enrofloxacina -	ENR	2ª	A
		Ciprofloxacina-	CIP	2ª	H
FOSFOMICINA		Fosfomicina-	FOS		H
TETRACICLINAS		Tetraciclina-	TE		A e H
SULFONAMIDAS	Sulfonamidas	Sulfametaxozol + trimetropim-	SUT		A e H
NITROFURANOS		Nitrofurantoína-	NIT		H

FONTE: O AUTOR

CLASSE DOS β-LACTÂMICOS

Possuem atividade bactericida em função da presença do grupo ß-lactâmico e apresentam no núcleo estrutural o anel ß-lactâmico. As propriedades farmacológicas e o espectro de ação são definidos pela cadeia lateral. Pertencem ao grupo dos β-lactâmicos as penicilinas, as cefalosporinas, os carbapenens e os monobactans

(SCHWARZ, S. e CHASLUS-DANCLA, 2001; GUIMARÃES, MOMESSO e PUPO, 2010)

MECANISMO DE AÇÃO: Quando os β-lactâmicos não são destruídos pelas enzimas β-lactamases bacterianas, passam por meio das porinas da membrana externa da parede celular bacteriana, inibindo as proteínas ligantes de penicilina (PLP) na síntese da parede bacteriana. Com isso, interferem na síntese do peptideoglicano, levando à lise celular (SCHWARZ, S. e CHASLUS-DANCLA, 2001; GUIMARÃES, MOMESSO e PUPO, 2010)

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA: produção de ß–lactamases; diminuição da permeabilidade bacteriana ao antimicrobiano devido às mutações e alterações nas porinas; e, alterações nas proteínas ligadoras de penicilina (PLP) codificadas pelo gene *mecA* (SCHWARZ, S. e CHASLUS-DANCLA, 2001; GUIMARÃES, MOMESSO e PUPO, 2010).

CLASSE DA FOSFOMICINA

Apresenta amplo espectro, especialmente, contra Gram-positivas como *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus spp* e de Gram-negativas da família Enterobacteriaceae como *Pseudomonas aeroginosa* e *Neisseria spp*. Em função de suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas, é eficaz no tratamento de Infecções do Trato Urinário (ITU), e pelas baixas resistências bacterianas tem sido uma boa opção para tratamentos sem antibiograma prévio (NARCISO, 2012)

MECANISMOS DE AÇÃO: A fosfomicina é um análogo estrutural do fosfoenol piruvato (PEP), o qual atravessa a membrana celular bacteriana devido às permeases, liga-se à transferase e a inibe de forma irreversível (a transferase levaria à produção de ácido UDP-N-Acetilmurânico). A droga bloqueia a síntese de peptidoglicano na fase inicial, fragilizando a parede celular das bactérias em crescimento, as quais ficam osmoticamente susceptíveis e são lisadas (NARCISO, 2012).

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA: impermeabilidade devido às mutações cromossomais que interferem nos mecanismos de transporte da glucose-6-fosfato ou o glicerol-3-fosfato; resistência plasmídica devido à produção de enzima que inativa a fosfomicina (NARCISO, 2011).

CLASSE DAS TETRACICLINAS

São bacteriostáticos e apresentam amplo espectro de ação, incluindo bactérias Gram-positivas, Gram-negativas aeróbias e anaeróbias, espiroquetas, riquétsias, micoplasma, clamídias e alguns protozoários (SCHWARZ, S. e CHASLUS-DANCLA, 2001; GUIMARÃES, MOMESSO e PUPO, 2010; PEREIRA-MAIA, 2010).

O uso de tetraciclinas na produção animal como aditivo foi proibido pelo MAPA por meio da Portaria 193, 12/05/1998 (MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO, 2011).

MECANISMO DE AÇÃO: As tetraciclinas possuem amplo espectro e são bacteriostáticas em baixas doses e bactericidas em altas doses contra Gram-positivas e Gram-negativas. Atravessam os canais de porina em Gram-negativas e em Gram-positivas necessitam de gasto energético. Ao ligarem-se à subunidade 30S ribossomal (proteínas S4 e S18), inibem a síntese proteica ao evitar a ligação do aminoacetil RNA ao complexo RNA-ribossomo. As tetraciclinas podem alterar a membrana bacteriana promovendo o extravasamento de nucleotídeos e outros componentes celulares (SCHWARZ, S. e CHASLUS-DANCLA, 2001; GUIMARÃES, MOMESSO e PUPO, 2010; PEREIRA-MAIA, 2010).

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA: O principal mecanismo de resistência microbiana é por diminuição da acumulação da droga no interior da célula. A resistência pode ser cromossômica ou, mais frequentemente mediada por plasmídeos ou transposons (SCHWARZ e CHASLUS-DANCLA, 2001; GUIMARÃES, MOMESSO e PUPO, 2010; PEREIRA-MAIA, 2010)

CLASSE DAS SULFONAMIDAS

As principais sulfonamidas de uso na clínica médica humana são: sulfanilamida, sulfisoxazol, sulfacetamida, ácido para-aminobenzóico, sulfadiazina e sulfametoxazol. O sulfametoxazol é o mais prescrito na saúde humana (SCHWARZ, S. e CHASLUS-DANCLA, 2001; GUIMARÃES, MOMESSO e PUPO, 2010).

O uso de sulfonamidas sistêmicas na produção animal foi proibido como aditivo pelo MAPA por meio da Portaria 193, 12/05/1998 (MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO, 2011).

MECANISMO DE AÇÃO: Apresentam efeito bacteriostático inibindo o metabolismo do ácido fólico por competição. As células bacterianas dependem da produção endógena do folato, enquanto que as células humanas se beneficiam da produção. O sulfametoxazol é normalmente associado ao trimetoprim. As drogas apresentam efeito sinérgico, atuando em diferentes etapas na síntese do ácido tetra-hidrofólico (polínico), indispensável na síntese dos ácidos nucléicos (SCHWARZ e CHASLUS-DANCLA, 2001; GUIMARÃES, MOMESSO e PUPO, 2010)

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA: As bactérias podem desenvolver resistência às sulfas por mutação, aumentando a síntese de ácido para-aminobenzóico ou de diidropteróico sintetase. Genes plasmideais codificam enzimas de resistência reduzindo a permeabilidade da membrana da célula bacteriana (SCHWARZ e CHASLUS-DANCLA, 2001; GUIMARÃES, MOMESSO e PUPO, 2010)

Contudo, a resistência bacteriana ao trimetoprim ocorre por alteração da permeabilidade celular devido à perda da capacidade da célula bacteriana em ligar-se à droga por modificação na enzima diidrofalato redutase. Genes cromossomais e plasmideais, ou transposons é que definem as características de resistência (SCHWARZ e CHASLUS-DANCLA, 2001; GUIMARÃES, MOMESSO e PUPO, 2010).

CLASSE DOS NITROFURANOS

Os nitrofuranos são um grupo de substâncias que se caracterizam pela presença de um radical nitro (NO_2) na posição 5 do anel furando (SANDEGREN L., et al, 2008; KASHANIAN, et al, 2008).

A nitrofurantoína é um bactericida de amplo espectro de uso *contra Salmonella spp., Mycoplasma spp*., coliformes, *Coccidia spp*, (KENNEDY, 2003), protozoários (coCIídeas) e fungos, e foi utilizada na profilaxia em aves, coelhos e suínos (KASHANIAN, et al, 2008). Desde 1972, é prescrita na saúde humana no tratamento de ITU (SANDEGREN,. et al, 2008).

Pelo fato dos nitrofuranos serem carcinogênicos, foram proibidos na União Europeia na década de 90 na produção animal. Também foram proibidas as importações de alimentos de origem animal que contenham resíduos destes fármacos e sem limite de tolerância, o que definem por “tolerância zero”. Países como o Brasil e a Tailândia proibiram o uso de nitrofuranos, porém, resíduos de metabólitos podem ser encontrados nos produtos (KENNEDY, 2003).

O uso de nitrofuranos na produção animal foi proibido no Brasil por meio da Instrução Normativa MAPA 09, 27/06/2003 (MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO, 2011).

CLASSE DAS QUINOLONAS

Em 1962, George Lesher, a partir da destilação da cloroquina (6-cloro-1-etil-4-oxoquinolona-3-ácido carboxílico) para a obtenção de um produto antimalárico, desenvolveu o ácido nalidíxico, a primeira das cloroquinolonas de ação bacteriana, e utilizada clinicamente no tratamento de infecções renais causadas por bactérias Gram-negativas (POIREL; CATTOIR e NORDMANN, 2012). Foi muito prescrita por se ligar fortemente às proteínas plasmáticas e a pouca distribuição nos tecidos, de modo que era inviável utilizá-la para outros tratamentos (SHAH, 1991; SILVA e HOLLENBACH, 2010).

Nos anos 70 foi sintetizado a cinoxacina, o ácido pipemídico, o ácido oxolínico e a flumequina, constituindo-se nos antibacterianos de primeira geração, e largamente utilizados contra bactérias Gram-negativas (SILVA e HOLLENBACH, 2010; POIREL; CATTOIR e NORDMANN, 2012).

Na década de 80, ao anel quinolônico acrescentou-se um átomo de flúor, dando origem às fluorquinolonas (principal representante: ciprofloxacina). Eficientes contra bacilos Gram-negativos e alguns cocos Gram-positivos, porém, com pouca ação sobre *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp. e anaeróbios. A levofloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina e gemifloxacina, quinolonas de 3ª geração, passaram a ser mais eficientes, mas algumas como a gatifloxacina foram retiradas do mercado devido a problemas adversos manifestados, como complicações renais (DAVIS e BRYSON, 1994).

As fluorquinolonas distribuem-se na maioria dos tecidos do organismo e são mais efetivas contra Gram-positivas, como consequência passaram a ser usadas no tratamento de infecções nos ossos, na pele e no sistema respiratório, entre outras. A combinação de um átomo de flúor potencializou a passagem das quinolonas pela parede celular bacteriana de Gram-negativas e estas passaram a ser mais eficientes em relação ao ácido nalidíxico, tornando-se uma opção nas prescrições para o controle de bactérias resistentes a outras categorias de antimicrobianos. A norfloxacina foi à primeira droga desenvolvida. (SHAH, 1991; SILVA e HOLLENBACH, 2010).

Quanto à farmacocinética, as fluorquinolonas são rapidamente absorvidas por via oral, especialmente, em animais monogástricos e pré-ruminantes. A concentração sérica varia conforme a espécie animal e a enrofloxacina atinge o pico máximo de concentração sérica em 0,5; 0,9; 1,4: 2,4, e 5,4 horas, o que vale para equinos, cães, perus, galinhas e bovinos. Há baixa ligação com proteínas plasmáticas, logo, seu largo volume de distribuição é uma das principais vantagens de uso das quinolonas (SILVA e HOLLENBACH, 2010).

O uso de fluorquinolonas na pediatria tem sofrido restrições em função dos registros de danos às cartilagens ósseas. Em caso de animais de crescimento rápido, há registros de artropatias por erosão na cartilagem articular, não sendo indicado para felinos e caninos de pequeno e médio porte nos primeiros 8 meses de vida e em cães de raças grandes e gigantes durante os primeiros 18 meses de vida. Em relatos de pesquisa em gatos, com o uso de 5 mg/kg de enrofloxacina a cada 24 horas de enrofloxacina, ocorreu degeneração da retina (ANDRADE et al., 2002). Este é um dos motivos das fluorquinolonas raramente serem prescritas para gestantes e crianças.

A enrofloxacina, mais utilizada na produção animal, em especial na avicultura, especialmente, no controle da *Salmonella* e da *E. coli*, foi sintetizada e introduzida no mercado em 1988. Após administrada por via oral perde um grupo etila (C_2H_5) formando o metabólito ciprofloxacina. Este antimicrobiano é de prescrição exclusiva na saúde humana. Quando a ciprofloxacina resulta como metabólito, provoca resistências em bactérias comensais (SHAH, 1991; SILVA, 2004).

A ciprofloxacina foi introduzida no mercado em 1987 e passou a ser uma das drogas mais utilizadas até a atualidade no tratamento de infecções respiratórias graves causadas por *Klebsiella*, *Proteus, Enterobacter*, *Pseudomonas, E. coli*, *Staphylococcus, Haemophilus*, *Branhamella* e *Legionella*. É indicada no tratamento da maioria das infecções causadas por agentes patogênicos Gram-negativos (SHAH, 1991; SILVA e HOLLENBACH, 2010).

Embora seja proibida em muitos países, a ciprofloxacina foi utilizada largamente na Argentina no tratamento de doenças animais (SILVA, 2004).

Um estudo realizado na China por Chen e colaboradores em 2011, que objetivou verificar os efeitos da enrofloxacina na microbiota fecal humana a partir de 6 pessoas estudadas, chegou à conclusão de que este antimicrobiano afetou a quantidade, a diversidade e resistência à ciprofloxacina, tornando a microbiota intestinal resistente. Esta pesquisa demonstrou, também, que a resistência bacteriana aos antimicrobianos pode influenciar na microbiota enteropatogênica e trazer prejuízos à saúde humana.

A substituição do carbono R1 e R8 por nitrogênio originou os compostos de terceira geração como a levofloxacina que apresenta atividade contra *Streptococcus pneumoniae* (SILVA e HOLLENBACH, 2010; POIREL, CATTOIR e NORDMANN, 2012).

A levofloxacina foi introduzida no mercado em 1993 e é eficaz contra bactérias Gram-negativas. Desde o seu lançamento, foi utilizada em mais de 647 milhões de pacientes no mundo. Devido a seu amplo espectro de ação são prescritas para o tratamento de infecções como sinusite, pneumonia, prostatites, pielonefrite, dermatites e ITU (CAVASSIM, 2011).

Em função do uso intensivo das fluorquinolonas na saúde humana e na produção animal, desenvolveu-se acentuada resistência bacteriana a estes

fármacos, razão pela qual foram promovidas alterações moleculares com a inclusão do agrupamento metoxi na posição R8 originando os compostos moxifloxacina e gatifloxacina, consagrando a quarta geração de quinolonas. Esta adição aumentou a eficiência contra *Streptococcus spp* e *Staphylococcus spp* reduzindo o efluxo da célula bacteriana (POIREL, CATTOIR e NORDMANN, 2012).

Destaca-se que: a) as fluorquinolonas são essenciais à saúde humana e à produção animal; b) pelo fato da *E. coli* comensal ser como um reservatório natural de genes de resistência, ela é utilizada como um indicador de resistências aos antimicrobianos na espécie animal, na população humana e no meio ambiente; c) a pressão seletiva é o principal fator que influencia na resistência bacteriana (MINARINI, 2008; GUERREIRO, 2012).

2.5.1 Mecanismos de resistência de origem cromossômica às quinolonas

A enzima DNA girase, ou topoisomerase II, atua sobre o DNA abrindo os filamentos para a replicação. Esta enzima é formada por duas subunidades A e duas subunidades B, denominadas GyrA e GyrB, e cada uma delas possui um sítio que se liga à enzima no DNA. Já a topoisomerase IV possui duas subunidades, ParC e ParE, e atua nas duas cadeias de DNA, remove as cadeias que permanecem após a replicação no novo cromossomo da célula dividida. É nestas enzimas que as quinolonas se ligam por meio de forças eletrostáticas formando um complexo medicamento-enzima-DNA, impedindo a replicação do DNA, o que ainda poderá ser revertido neste estágio. Uma concentração maior de fármaco promoverá rupturas nos dois filamentos, e, por conseguinte, a morte da célula bacteriana. Porém, o nível de ligação varia de uma quinolona para outra, bem como para cada micro-organismo. A inibição da topoisomerase II é o principal mecanismo de ação nas bactérias gram-negativas, já nas gram-positivas é a inibição da topoisomerase IV (JACOBY, 2005, 2008; PEREIRA, et al, 2007).

As alterações na DNA girase ocorrem, na maioria das vezes, por mutações no gene *gyr*A, e situam-se na porção N-terminal e C-terminal do gene, entre os nucleotídeos 199 e 318 na sequência do gene. Em *E. coli ocorre* em uma área designada Região Determinante de Resistência à Quinolona (QRDR), próxima ao sítio Tyr 122, o qual liga o DNA clivado durante a atividade da enzima. Estas

mutações são encontradas, frequentemente, nos códons 83 e 87, próximo ao sítio de restrição de *Hinfl,* onde Ser 83 é o ponto mais comum em *E. coli*. Estes códons interagem com radicais nas posições R1 e R7 da estrutura das quinolonas (MINARINI, 2008; POIREL, CARROIR, NORDMANN, 2012).

Em *E. coli,* mutações nos códons 67,81,82,83,84 e 106 no gene *gyrA* também têm sido responsáveis pelo desenvolvimento de resistências às quinolonas, e a mutação no códon 51 é a descrição mais recente (PEREIRA, et al, 2007; RUIZ, 2003).

A alta resistência ao ácido nalidíxico é resultado de uma única mutação em QRDR de *gyrA.* Uma maior resistência às fluorquinolonas requer mutações adicionais no próprio gene ou no *parC*. Contudo, resistências na posição 447 do gene *gyrB* conferem apenas ao ácido nalidíxico, já uma mutação na posição 426 produz resistência para todas as quinolonas. Em bactérias Gram-negativas, a frequência de mutações em *gyrB* é menor do que em mutações em *gyr* (SÁENZ, et al, 2003; JACOBY, 2005).

Enquanto nas bactérias Gram-negativas o alvo de ação das fluorquinolonas é a DNA girase, nas Gram-positivas é a topoisomerase IV. O desenvolvimento de resistências às quinolonas na família das *Enterobacteriaceae* tem ocorrido por mudanças nos genes cromossômicos que codificam as DNA girases *GyrA* e *GyrB* e as topoisomerases IV, ParC e ParE (JACOBY, 2005; JAKOBSEN, et al, 2012).

Em alterações na topoisomerase IV em *E. coli,* é frequente o gene *parC* sofrer substituições nos códons 78, 80 e 84 e ocorrerem com maior frequência do que no gene *parE, mas* estas mutações somente são eficazes contra quinolonas na alteração conjunta com a DNA girase (SÁENZ, et al, 2003; MINARINI, 2008).

2.5.2 Resistências mediadas por plasmídeos

Em *E. coli,* principalmente nas enteropatogênicas, cerca de 63% das resistências são exercidas por plasmídeos. Em 14 países pesquisados, 245 cepas apresentaram resistência a antimicrobianos, e a ampicilina apresentou resistência de 25 a 35% em ITU (PERCI, 1994).

Os plasmídeos são constituídos por material genético extracromossomal, apresentam baixo peso molecular e produzem até 100 cópias por célula, já os de

alto peso molecular produzem no máximo 3 cópias. São constituídos pela estrutura RTF (genes de transferência), pelo Determinante (estrutura responsável pelas características dos plasmídeos) e pelo *IS* (estrutura do DNA, responsável pela inserção no código genético da célula receptora) (PERCI, 1994).

No caso das quinolonas, a Resistência à Quinolona Mediada por Plasmídeo (RQMP) foi identificada *in vitro* em *Enterobacteriaceae* e reconhecida em 1998 por Marténez-Martínez. Anteriormente à descoberta, acreditava-se que as mutações responsáveis por resistências ocorriam apenas no DNA cromossômico pelo fato das quinolonas serem drogas sintéticas e, como consequência, a transferência seria apenas vertical e não horizontal via plasmídeo (JACOBY, 2005).

A maioria das pesquisas acerca da resistência bacteriana tem se concentrado na área da saúde humana, especialmente, em isolados de pacientes clínicos. Poucos trabalhos voltados às resistências em animais de companhia e de bactérias no ambiente estão disponíveis. Dada a importância que as bactérias e algas possuem no ambiente quanto à condição de formadoras de reservatórios naturais, pesquisadores como Poirel e colaboradores (2005) acreditam que *Shewanella algae* (espécie aquática) seja o reservatório natural de RQMP por possuir genes *qnrA* e se tratar de um reservatório de resistência QnrA.

2.5.3 Bomba de efluxo QepA e OqxAB

O bombeamento ativo de antimicrobianos para o meio extracelular produz resistência bacteriana, como no caso da *E. coli,* às tetraciclinas, é codificado por plasmídeos e determina a resistência pela redução na concentração do fármaco no citoplasma (RODRÍGUEZ-MARTÍNEZ, 2011).

Na ausência de quinolonas pode ocorrer a seleção a estes fármacos, onde as bombas de efluxo atuam sobre outros antimicrobianos, além das quinolonas e promovem a resistência cruzada. Isto pode acontecer em função dos elementos de RQMP, pois os plasmídeos usualmente contem outros genes de resistência, selecionando, consequentemente, para outros antimicrobianos (coresistência) (ROBICSEK, JACOBY, HOOPER, 2003).

O sistema de efluxo em bactérias Gram-negativas possui três

componentes codificados por genes cromossomais: uma bomba situada na membrana interna; uma proteína formadora do canal extrusor na membrana externa (OMP) e uma proteína que liga estes dois componentes (MFP). Este sistema expulsa substratos como antimicrobianos, antissépticos, desinfetantes, desempenhando um importante papel na resistência intrínseca e adquirida de vários patógenos Gram-negativos, por isto diz-se ser de amplo espectro (NEVES, 2011).

O gene *qepA,* presente em um plasmídeo pHPA, é na *E. coli* o gene *C316*, responsável por codificar a proteína QepA envolvida na regulação do sistema de efluxo em um elemento de transposição entre duas cópias de IS26, e foi descoberto no Japão em um paciente com ITU (YAMANE, et al, 2008). A proteína QepA, de 511 aminoácidos, apresentou-se como similar com transportadores relacionados à família 14-transmembrana de actinomicetos do ambiente. O aumento nos níveis de resistência à norfloxacina, ciprofloxacina e enrofloxacina pode ser atribuído a ela pelo fato de acentuar a eliminação dos antibióticos do meio intracelular bacteriano (MINARINI, 2008; POIREL, CATTOIR, NORDMANN, 2012).

Em 2007, foi encontrada outra variante, o *qepA2* e que produz fenótipo semelhante ao determinante *qepA.* Entretanto, foi renomeado como *qepA1* e, ao que tudo indica, se desenvolvido em bactérias Gram-positivas, transferido posteriormente para os plasmídeos das *Enterobacteriaceae* pelas quais se disseminaram. Este determinante pode bombear outros substratos além das quinolonas, como a eritromicina, acriflavina e o brometo de etídio. Salienta-se que a prevalência do gene *qepA* parece ser menor comparativamente aos demais determinantes de RQMP (POIREL, CATTOIR, NORDMANN, 2012).

No mesmo ano, foi encontrado o plasmídeo conjugativo *pOLA52*, a partir de *E. coli* isoladas de fezes. Este plasmídeo proporciona resistência ao antimicrobiano olaquindox, cuja bomba de efluxo foi denominada por OqxAB e codificada pelos genes *oqxA* e *oqxB*. A bomba de efluxo *oqxAB* aumenta a resistência às quinolonas e a antimicrobianos, como as tetraciclinas e o cloranfenicol, além de biocidas, como triclosan e o cloreto de benzalcônio (RUIZ, 2003; RODRÍGUEZ-MARTÍNEZ, 2011).

2.5.4 Variante *cr* da acetiltransferase de aminoglicosídeos (*aac(6')-Ib-cr*)

Nos anos 80, foi descrito o plasmídeo *aac(6')-Ib* produtor da 6'-N-acetiltransferase de aminoglicosídeos em bactérias Gram-negativas de importância clínica por conferir resistência à tobramicina, amicacina e a kanamicina. A variante *cr* (*ciprofloxacin resistance*) da *aac(6')-Ib-cr* foi relatada em 2006, tem vasta distribuição e é responsável pela seleção de mutantes com alterações nos genes cromossomais, comprometendo a terapêutica de fluorquinolonas. Embora os genes *aac(6')-Ib-cr* e *qnrA* produzam pequena redução de sensibilidade à ciprofloxacina, esta é suficiente para prolongar o período de vida da célula bacteriana em exposição a uma concentração elevada de quinolonas (ROBICSEK, JACOBY, HOOPER, 2003).

A variante *cr* da acetiltransferase de aminoglicosídeos promove aumento no valor de CIM, e que é menor à das proteínas *qnr*, sendo seletivo apenas para norfloxacina e CIP. Quando foram encontrados os genes *qnrA* e *aac(6')-Ib-cr* em uma mesma célula bacteriana, o valor do CIM para ciprofloxacina apresentou-se 4 vezes maior do que o obtido quando esteve apenas sob influência do gene *qnrA* (ROBICSEK, JACOBY, HOOPER, 2003).

Em 2008, foi relatada a associação da variante *cr* com genes ESBL, codificante de β-lactamase CTX-M-15, bem como com outros genes RQMP, envolvendo *qnrA, qnrB, qnrS* e *qepA* (MINARINI, 2008; POIREL, CATTOIR, NORDMANN, 2012).

É de 18 a 56% a frequência de associação de RQMP com células produtoras de ESBL. Tem sido descrita a associação entre AmpC- β-lactamases e ESBL com *qnr* e *aac(6´)-Ib-cr.* Alguns isolados *qnr* podem estar associados a ESBL, com os tipos TEM, SHV, VEB e CTX-M (ROBICSEK, JACOBY, HOOPER, 2003).

A enzima CTX-M foi descrita na década de 80, após a introdução da cefotaxima, e se disseminou mundialmente, principalmente em regiões da América do Sul e Europa. Linhagens de CTX-M podem ser obtidas de isolados clínicos em produtos alimentícios e esgoto e em bactérias comensais, e que conferem resistência também à ceftadizima. Sugere-se que sua ampla distribuição esteja relacionada a reservatórios naturais de resistência (ROBICSEK, JACOBY, HOOPER, 2003).

No Brasil, predominam as CTX-M-2, CTX-M-8 e CTX-M-9, embora outras

variantes sejam encontradas. Na FIGURA 3, estão representados Estados brasileiros nos quais pesquisas indicaram a predominância de CTX-M. Presume-se que a ausência de dados sobre os demais Estados deve-se pela ausência de pesquisas, pois as regiões centrais brasileiras são de intenso fluxo migratório humano e a disseminação de genes ESBLs é um fenômeno inevitável.

FIGURA 3- DISTRIBUIÇÃO DAS ESBLs NO TERRITÓRIO BRASILEIRO
FONTE: Silva e Lincopan (2012)

Observa-se, também, que na região Sul, especialmente Santa Catarina e Paraná, há o predomínio de CTX-M-2, embora existam registros de outras variantes como a CTX-M-8 encontrada em pacientes internados em hospital público de Curitiba e registrado por Nogueira (2011). A presença de resistência a CTX-M-2 em Salmonela isolada de frangos e perus no Sul do Brasil e em frangos exportados, necessita ser considerada, conforme Silva e Lincopan (2012), como um objeto de preocupação, pois pode comprometer as exportações brasileiras.

As variantes mutantes de última geração são produzidas em frequência bem menores do que as de primeira geração (SILVA e HOLLENBACH, 2010).

Nos Estados Unidos, em pesquisa com frangos de corte, foi analisada a resistência de *Campylobacter jejuni* à enrofloxacina e se verificou que ela se desenvolve rapidamente, tornando-se persistente, o que pode inviabilizar o tratamento da campilobacteriose humana adquirida por exposição a frangos contaminados por fluorquinolonas(SILVA e HOLLENBACH, 2010).

2.6 CARACTERÍSTICAS MORFOFISIOLÓGICAS E EPIDEMIOLÓGICAS DA *E. coli* E SUA RESISTÊNCIA NA SAÚDE HUMANA

E. coli é Gram-negativa, em forma de bastonete, catalase positiva e oxidase negativa não esporogênica e desenvolve-se entre 7 e 46ºC (mesófila). Ela consegue se multiplicar a 4ºC, contudo, 37º C é a temperatura ótima, e não é termo resistente, podendo ser destruída a 60ºC, (TORTORA, FUNKE, CASE, 2000) mas, em determinadas condições, como na carne moída, pode resistir por alguns segundos de -20ºC a 68ºC (GERMANO, 2011). Esta bactéria resiste à temperaturas de refrigeração. O pH próximo a neutro propicia condições ótimas para o desenvolvimento, mas consegue multiplicar-se abaixo de pH 4,4, e sobrevive por longo período em alimentos ácidos e fermentados, bem como em caldos com 6,5% de NaCl (TORTORA, FUNKE, CASE, 2000). *E. coli* desenvolve-se, também, em vegetais folhosos, tubérculos e legumes, como pepinos mantidos a baixas temperaturas (12 e 21º C) e com concentração de gases O_2 a 3% e N_2 a 97% (GERMANO, 2011).

A bactéria é comensal e corresponde a aproximadamente 80% da microbiota intestinal aeróbia e possui função biológica de suprimir bactérias nocivas e participar da síntese de vitaminas, como a vitamina K, importante na formação de plaquetas para coagulação do sangue, e na formação dos cabelos, pelos e unhas (TORTORA, FUNKE, CASE, 2000).

Pertencente a família das *Enterobacteriaceae,* e gênero bacteriano com sete espécies e em torno de mil tipos antigênicos. Os 180 sorotipos são determinados pelos antígenos somáticos (O), flagelares (H) e capsulares (K). O antígeno somático (**O**) é um polissacarídeo termoestável (121º C por 2 h) que constitui a membrana externa das bactérias Gram-negativas. O antígeno capsular (**K**) está presente nos polissacarídeos capsulares da parede celular, entretanto 31 deles não possuem natureza polissacarídea. O antígeno flagelar (**H**) possui estrutura de natureza proteica e é termolábil (100º C por 30 min), e as cepas sem flagelos são identificadas por NM *“nom motile”* (BASTOS, 2009; GERMANO, 2011).

A colonização das células intestinais dos indivíduos infectados e a produção de toxina são definidas pelo tipo de cepa bacteriana, a idade e a imunidade dos indivíduos, mas apenas uma pequena quantidade de cepas é capaz de provocar doenças em humanos, contudo, as subnotificações ofuscam o contexto das

infecções. A patogenicidade, a virulência da bactéria e a imunidade do paciente é que determinam a intensidade dos sintomas da infecção. *E. coli* patogênicas podem ser classificadas em diarreiogênicas (DESC) e extra intestinais (ExPEC). São seis as principais categorias enterovirulentas do patógeno: enteropatogênica (EPEC) e que acomete recém-nascidos e lactantes; enterotoxigênica (ETEC) e que provoca as diarreias infantis e dos viajantes; enteroinvasiva (EIEC) e que acomete jovens e adultos; enterohemorrágica ou Shiga (EHEC) e que acomete com bastante gravidade, principalmente, crianças e idosos; a enteroagressiva (EAAggEc) que atinge crianças mal nutridas e com o sistema imunológico em desenvolvimento causando diarreias agudas e persistentes; a de aderência difusa (DAEC). No grupo da ExPEC encontram-se *E. coli* uropatogênicas (UPEC), as causadoras de sepse (SEPEC) e as MNEC, da meningite (GERMANO, 2011; SILVA, 2012). *E. coli* patogênica aviária (APEC) é responsável por doenças extra intestinais, como nos frangos, que se assemelham às UPECs (SILVA, 2012). Em *E. coli,* aproximadamente 181 sorogrupos foram descritos, e 10 sorogrupos prevalecem nas ITUs, a citar: O1, O2, O4, O6, O7, O8, O16, O18, O25 e O75 (SILVA, 2012).

São quatro os principais grupos filogenéticos que distinguem *E. coli* (A, B1, B2 e D). Os métodos de identificação ocorrem por PCR (triplex PCR) e analisam as características filogenéticas conforme ausência ou presença dos seguintes genes: *chu*A (na EHEC O157:H7 codifica proteínas responsáveis pelo deslocamento do grupo heme no sistema de aquisição do ferro), *yja*A (reage ao estresse provocado por cádmio, ácidos e peróxido de hidrogênio em *E.coli*) e o gene *TspE4.C2* (CLERMONT, BONACORSI e BINGEN, 2000).

A FIGURA 4 representa os grupos filogenéticos de enterobactérias.

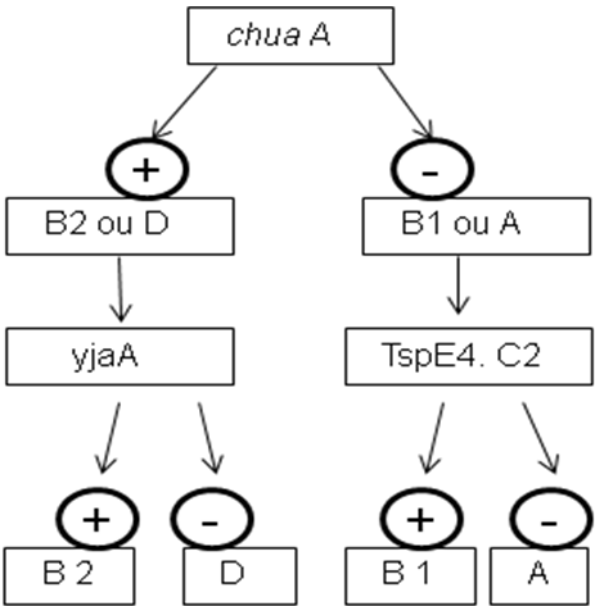


FIGURA 4- CARACTERIZAÇÃO FILOGENÉTICA DA *E. coli*
FONTE: CLERMONT, BONACORSI e BINGEN, 2000

No grupo A, prevalecem *E. coli* comensais e estão em menor intensidade no B1. Nos grupos B2 e D, estão as patogênicas extraintestinais. As patogênicas intestinais se distribuem nos quatro grupos. Estas características podem variar entre regiões geográficas em função de aspectos socioeconômicos e culturais da população humana. Verifica-se que *E. coli* uropatogênicas predominam no grupo B2, mas podem ser encontradas nos quatro grupos. A explicação reside na possibilidade de transferência horizontal de genes de virulência que as capacitam a sobreviver e a infectar o trato urinário (CLERMONT, BONACORSI e BINGEN, 2000).

E. coli O104:H4 (EHEC), em 2011, matou mais de quarenta pessoas somente na Alemanha, e as cepas apresentaram resistência a mais de oito antimicrobianos (FRANK, et al, 2011). Para que ocorram infecções com esta bactéria, é necessária uma ingestão de apenas 10 células, enquanto para a forma enterotoxigênica, estima-se ser necessária a ingestão de 100 milhões a 10 bilhões de células bacterianas (GERMANO, 2011).

Nas aves, *E. coli* patogênica (APEC) extraintestinal (ExPEC) provoca a colibacilose, especialmente, nas criações intensivas. A bactéria provoca também problemas respiratórios e entéricos, pericardite, perihepatite, septicemia e a

principal é a celulite aviária (dermatite necrótica) (OZAWA, 2008; DHEILLY, 2011;). A dermatite necrótica é um processo inflamatório agudo e purulento do tecido subcutâneo e se desenvolve nas pernas e na região abdominal das aves após lesão dos tecidos, e é facilitada por propensão genética, manuseio, entre outros fatores. Esta doença é responsável pela condenação de carcaças nos abatedouros e elevados prejuízos econômicos (DHEILLY, 2011). O desenvolvimento da doença é motivado pela alta densidade de aves nos aviários, pelas características imunológicas e anatômicas em relação a continuidade da pele. Além da *E. coli,* podem ser encontradas *Pseudomonas aeroginosas, Staphylococcus aureus, Setroptocuccus sp, Pausteurella haemolytica, Lactobacillus sp, Proteus vulgaris*, entre outras (ALCÂNTARA, 2007).

E. coli pode ser encontrada no intestino das aves em contagem acima de 10^6 unidades formadoras de colônia, e pode ser maior em aves jovens para cada grama de fezes. Desta contagem, 10 a 20% tem potencial de ser patogênica, e quando eliminadas no ambiente por meio das fezes, assumem uma ampla distribuição (GUASTALLI, 2010; DHEILLY, 2011).

Embora existam contradições entre resultados de pesquisas sobre os riscos de *E. coli* aviária causar doenças em seres humanos, como por exemplo, pela carne mal cozida, ou transferir resistência para bactérias comensais, sabe-se que em contato direto com seres humanos, isolados de *E. coli* de frangos podem colonizar o trato digestório humano, e estas podem ser isoladas de amostras fecais humanas. Contudo, a possibilidade de transferência da virulência e de resistência via plasmídeo é incontestável, o que pode representar riscos à saúde humana (ALCÂNTARA, 2011).

Moreira e colaboradores (2009) isolaram *E. coli* e *Enterobacter cloacae* de carcaças de frangos sadios e analisaram o efluxo multidrogas (MDR) e constataram que todas as bactérias eram multirresistentes. Pela técnica de PFGE, detectaram que todas as bactérias apresentaram um perfil genético diferente, confirmando a diversidade genética e acusando diferentes modelos e mecanismos de resistência aos antimicrobianos em um reduzido número de isolados não patogênicos. Para estes autores, isto representa um risco à saúde pública, pois estas bactérias podem ser fontes de genes de resistência e de patogenicidade.

Vidotto, Muller e Guimarães (2010) reforçam os argumentos dos autores quanto aos riscos para a saúde pública, pois a alta frequência de resistência aos antimicrobianos observada em isolados de *E. Coli* de origem aviária podem ser transferidas à microbiota bacteriana normal do trato intestinal humano e às bactérias patogênicas, inviabilizando, por vezes, a terapêutica de infecções causadas por bactérias multirresistentes.

Nas aglomerações populacionais urbanas, em regiões de clima tropical, incide a maioria dos casos de infecções por *E. coli*, especialmente, pela precariedade nas condições sanitárias. Submetida a estas condições, a população humana torna-se vulnerável às infecções bacterianas, e os indivíduos com condições genéticas e alimentares mais adequadas adquirem imunidade, mas passam a ser portadores de cepas patogênicas (reservatórios), atuando como contaminantes ambientais e contagiando seres humanos suscetíveis. Destaca-se que as principais vias de transmissão ocorrem pelos alimentos de origem vegetal e animal e, em especial, quando estes são consumidos inaturos ou insuficientemente cozidos, ou por meio de água não tratada para o consumo humano. Os hábitos exóticos de consumo de alimentos ampliam os fatores de risco, em crianças e idosos (ALCÂNTARA, 2011; GERMANO, 2011).

Inicialmente, acreditava-se que *E. coli*, por colonizar animais e o ser humano, não suportava o ambiente externo por longo período, mas pesquisas realizadas nos Estados Unidos identificaram 9 cepas, as quais sobrevivem no ambiente sem hospedeiro e com genoma diferente das bactérias patogênicas. Comparados os genomas da *E. coli* ambiental com a comensal, verificaram-se genes específicos, sendo 80 para a ambiental e 120 para a comensal. As bactérias ambientais apresentam genes que auxiliam na obtenção de energia, como para a quebra de material celular morto, porém *E. coli* comensal possui genes responsáveis pelo transporte e utilização de nutrientes no intestino dos animais e seres humanos. Verificou-se troca genética dentro do núcleo de *E. coli* ambiental com linhagens comensais, mas não de genomas comensais com os seus homólogos do ambiente. Mas, embora tenha sido verificada esta troca genética, isto não ocorre com os seus homólogos do ambiente, pois esta transferência pode ocorrer também por transformação e transdução (CANAL, 2010).

Em humanos, *E. coli* é o principal agente etiológico nas infecções entéricas, septicemias, meningites, peritonites (apendicite) e, principalmente, pelas infecções do trato urinário (GOULD, 2010), atingindo 80 a 90% dos pacientes do sexo feminino, causando morbidade e, em casos severos, culmina com o comprometimento das funções renais. As mulheres possuem maior predisposição à doença, tanto pelos aspectos anatômicos, assim como pela ausência de substâncias enzimáticas de defesa nos ureteres, diferentemente das enzimas no líquido prostático nos homens (MEHNERT-KAY, 2005). Hábitos de higiene podem determinar no desencadeamento da doença. Nos homens *E. coli* causa prostatites (CAMARGO, 2001). A origem das bactérias uropatogênicas é da microbiota fecal (BATES, 2004; GIUFRÈ, 2012) que coloniza a região perineal, vaginal e periuretral, e atinge o trato urinário por ascendência. Acomete mais nas mulheres por estas apresentarem uretra curta e com maior proximidade com ânus, vestíbulo vaginal e uretra (BATES, 2004).

Muitos casos de ITU reincidentes ou de difícil tratamento são explicados pelo fato de algumas cepas de UPEC produzirem biofilme que as protegem contra o sistema imunológico e da ação de antimicrobianos (SILVA, 2012).

Estima-se que, mundialmente, mais de 150 milhões de pessoas sejam acometidas por ITUs (JAKOBSEN, et al, 2012). Esta infecção é responsável por morbidade e altos custos financeiros para os pacientes e para os sistemas de saúde públicos e privados. Mundialmente, em 1997, os gastos com quinolonas ultrapassaram 3 bilhões de dólares. Em 1999, o valor global de consumo de ciprofloxacina para o tratamento de infecções, principalmente das ITUs, excedeu 1,3 bilhão de dólares (PICÓ e ANDREU, 2007). Nos EUA ocorrem, em média, anualmente, 7 milhões de casos de infecções urinárias e os custos excedem 1,6 bilhão de dólares (SHEERIN, 2011). No Brasil, não existem registros ou previsões de casos de infecções urinárias, mas sabe-se que estas ocupam a segunda posição de casos de infecções nos sistemas de saúde, após as doenças respiratórias.

As ITUs atingem pacientes da neonatologia à geriatria, mas prevalecem em mulheres jovens e sexualmente ativas, afetando em média 20% das mulheres na vida adulta (JAKOBSEN, et al, 2012). A recorrência da ITU é comum em 40-50% das mulheres e, em pacientes hospitalizados, é a maior causa de sepsis e das infecções acometidas por *E. coli* (SHEERIN, 2011).

O fator de virulência de cepas da *E. coli* uropatogênicas, isoladas de grupo filogenético B2 e D, expressam restrição de antígenos O, K e H. Contudo, os genes codificam diversas propriedades especializadas que contribuem para a virulência, determinando a adesão bacteriana na mucosa ou células uroteliais nas quais constam diversas propriedades de um pequeno grupo de sorotipos O, incluindo O1, O2, O4, O6, O7, O16, O18 e O75. Eles estão presentes em quase 28% dos isolados da microbiota fecal normal e são responsáveis por 80% dos casos de pielonefrites, 60% de cistite e 30% de bacteriúria assintomática (AGRA, 2007).

A heterogeneidade nas populações uropatogênicas de *E. coli* é um dos fatores que dificulta a identificação da distribuição e circulação das três linhagens patogênicas. Este fator é influenciado pelas variações nas populações e na distribuição destas. Este fato é relevante para a vigilância de variantes virulentas quanto à transmissão e à disseminação de propriedades específicas de virulência para organismos dispersos na comunidade (ESPARIS, et al, 2006).

No combate às infecções do trato urinário, são utilizados quimioterápicos ou antimicrobianos cuja eliminação preferencialmente seja renal, como a ciprofloxacina, pois a concentração elevada na urina é fundamental no tratamento. Os princípios ativos e o período de tratamento dependem da farmacocinética do medicamento, do custo, do padrão de resistência, da condição clínica e da imunidade do paciente (SHAH, 1991).

Devido à contínua evolução da resistência da *E. coli* aos antimicrobianos na saúde humana, existe a necessidade de monitoramento epidemiológico da resistência desta bactéria nos mais diferentes locais, a fim de otimizar a conduta na terapia antibiótica sem antibiograma (GIUFRÈ, 2012).

Tendo em vista o aumento nos casos de resistência bacteriana aos antimicrobianos, as fluorquinolonas têm sido prescritas em terapias sem antibiogramas, especialmente em infecções hospitalares, e a ciprofloxacina é a mais consumida mundialmente, assim como na saúde animal (POIREL, CATTOIR e NORDMANN, 2012). Esta situação se caracteriza como um problema de saúde pública em alguns países devido à limitação de princípios ativos disponíveis para o tratamento de infecções graves, em casos de multirresistências (MINARINI, 2008).

As resistências bacterianas variam entre as regiões e entre infecções comunitárias ou hospitalares. O monitoramento das resistências é fundamental

para os tratamentos sem antibiograma prévio (SHEERIN, 2011). Tem sido preconizada a cautela em prescrições sem antibiograma quando as resistências bacterianas ultrapassarem a 20% (JOHNSON, 2008).

A OMS recomenda que as quinolonas na produção animal nunca sejam usadas em substituição às boas práticas de manejo e quando for feito uso, que seja para maximizar os efeitos terapêuticos e minimizar os riscos de resistência bacteriana. Recomenda, também, que os tratamentos sejam supervisionados por veterinários, mediante diagnósticos laboratoriais, sempre que possível, em cultivos bacterianos e testes de susceptibilidade, mantendo registro destes testes nos estabelecimentos, e sempre preferir antimicrobianos de espectro reduzido. Alerta que as quinolonas devam ser utilizadas apenas para fins terapêuticos e jamais como promotoras de crescimento (SILVA e HOLLENBACH, 2010).

Para OMS os antimicrobianos quinolonas, macrolídeos e cefalosporinas de 3ª e 4ª geração são os mais importantes e necessitam ser preservados para a saúde humana diante da ameaça no aumento da resistência de isolados bacterianas de origem animal. Este argumento foi apresentado e defendido, em novembro de 2007, pela Organização Mundial da Saúde e contou com o apoio da Organização das Nações Unidas para a Agricultura e Alimentação (FAO) e da OIE (PERSOONS, 2012). Para a OIE, é preocupante o uso destes fármacos na produção animal, e a minimização das consequências requer, também, a implementação de medidas de controle de usos em escala global, devido ao aumento de casos de infecções causadas por bactérias resistentes transmitidas por viajantes. Porém, esta organização alerta que mesmo com a adoção de medidas de vigilância, a transmissão poderá acontecer (CNPC, 2008).

Estas medidas sugeridas pela FAO, OMS e OIE visam estimular o desenvolvimento de diversos programas entre os países signatários, tais como: o controle do consumo de antibióticos em veterinária; o controle de resistência em isolados bacterianas; estratégias que interfiram na transmissão de bactérias resistentes de animais para seres humanos por meio dos alimentos; implementação dos princípios propostos pela OMS para contenção das resistências em animais de consumo humano e cumprimento das normas da OIE para uso responsável de antibióticos; incremento de programas de vigilância de utilização de antimicrobianos em países em vias de desenvolvimento em função da emergência de resistências em isolados de bactérias adquiridas em animais de consumo humano(CNPC, 2008).

3 MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa se estruturou em duas etapas.

A primeira, o capítulo 4, procurou satisfazer os objetivos das duas primeiras hipóteses por meio do isolamento e identificação de *E. coli* de amostras de fezes de frangos e de tratadores de criação intensiva e de subsistência, do teste de suscetibilidade aos antimicrobianos e da tipagem molecular pela técnica de Eletroforese em Gel de Campo Pulsado (PFGE).

A segunda para satisfazer a terceira hipótese, o capítulo 5, nominado Discussão Geral e Conclusões, articularam-se os resultados obtidos da primeira etapa com elementos obtidos na revisão de literatura. Este capítulo apresenta-se articulado em dois itens. No primeiro, “Análise dos resultados empíricos em relação às hipóteses”, discutiu-se os resultados da primeira etapa da pesquisa com os duas primeiras hipóteses hipóteses. No segundo ítem, “Os antimicrobianos na produção animal e na saúde humana: o cenário de riscos, interesses e incertezas” os resultados da primeira etapa e os elementos mais consistentes analisados no referencial teórico, bem como dos diagnósticos que precederam a pesquisa, foram relacionados e analisados à luz do atual contexto das mudanças globais.

Metodologia aplicada na coleta das amostras, isolamento e identificação de *E. coli,* teste de suscetibilidade aos antimicrobianos e na análise por Eletroforese em Gel de Campo Pulsado

Amostras

A coleta de fezes de frangos ocorreu em 20 aviários e em 20 propriedades rurais, localizadas na região metropolitana de Curitiba, e que apresentaram melhor acesso rodoviário. A coleta ocorreu mediante a autorização prévia da agroindústria e do acompanhamento de um técnico da empresa. Somente foram coletadas amostras em propriedades onde as aves não foram alimentadas com rações contendo aditivos. Para a coleta das amostras, considerou-se o estágio de desenvolvimento dos frangos com no mínimo 25 dias de vida. De julho a setembro de 2012, foram coletadas três amostras de fezes frescas de cada estabelecimento,

em pontos diferenciados por aviário (uma em cada extremidade do aviário e outra no meio), totalizando 120 amostras. A coleta ocorreu conforme protocolo de orientações para coleta do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA, 2010). De cada aviário de criação intensiva e de subsistência foi coletada uma amostra de fezes de um tratador declarado sadio (com autorização do próprio), totalizando 20 amostras de cada segmento, num total de 40 amostras. Na criação intensiva foram coletadas amostras em tratadores do sexo masculino (n=16) e do sexo feminino (n=4) enquanto que na criação de subsistência todas as amostras foram coletadas em tratadores do sexo feminino.

As amostras de fezes de frangos de criação intensiva foram identificadas pelas “CI” seguidas por por dois números, o primeiro que identificou a propriedade (de 1 a 20) e o segundo o número da amostra, exemplo: “CI 1.3”.

As amostras de fezes de frangos de criação de subsistência foram identificadas pelas letras “CS” (Criação de Subsistência) seguidas por dois números, o primeiro que identificou a propriedade (de 1 a 20) e o segundo o número da amostra, exemplo: “CS 1.3”.

De cada aviário de criação intensiva e propriedade de subsistência foi coletada uma amostra de fezes de um tratador declarado sadio, totalizando 20 amostras de cada segmento.

Foram denominados como “tratadores” os sujeitos maiores de idade e envolvidos diretamente na alimentação e no cuidado dos animais nos aviários em escala intensiva e de subsistência. A letra “T” os identifica como tratadores, seguido da letra de “I” (Intensiva) ou da letra “S” (Subsistência) e de um número para identificar a propriedade (Ex: “TI 1” ou “TS 1”).

Isolamento e identificação de *E. coli*

As amostras foram inoculadas utilizando-se zaragatoa estéril em MacConkey agar (BD Difco) e incubadas a 37ºC, em aerobiose durante 18 a 24 horas. Uma colônia com características morfológicas de *E. coli* foi transferida de cada placa para meio agar sangue (Oxoid) e incubadas nas condições anteriores. A identificação da espécie foi realizada com os testes de Citrato de Simmnons, Triple-Sugar-Iron, Sulfeto-Indol-Motilidade, Vermelho de Metilo e Voges-Proskauer (DUFOUR-

poZAVALA, 2008). As amostras que apresentaram características positivas foram identificadas fenotipicamente como *E. coli*.

E. coli foi utilizada como objeto de estudo nesta pesquisa por colonizar a maioria dos animais homeotérmicos (CLERMONT, BONACORSI e BINGEN, 2000), por constituir maior parte dos micro-organismos coliformes e, por consequência, um dos principais reservatórios de resistências aos antimicrobianos no ambiente (EWERS, 2012). Mundialmente, esta bactéria é prevalente em infecções em animais e seres humanos, como a do trato urinário, acarretando em altos custos aos sistemas de saúde (GOULD, 2010). No setor da produção animal, em especial de frangos, o uso de antimicrobianos é feito para controlar infecções como a colibacilose (OZAWA, 2008; DHEILLY, 2011).

Teste de suscetibilidade aos antimicrobianos

O teste de suscetibilidade aos antimicrobianos foi executado pela técnica de difusão usando o meio de Muller-Hinton (Oxoid) e os seguintes discos de antibióticos (Laborclin e BioRAD): ampicilina (10µg), cefepime (30µg), cefotaxima (30µg), ceftriaxona (30µg), ceftazidima (30µg), ácido nalidíxico (10µg), enrofloxacina (5µg), ciprofloxacina (5µg), fosfomicina (200µg), tetraciclina (30µg), sulfametoxazol+ Trimetoprim (23,75+1,25 µg), nitrofurantoína (300µg).

A inoculação foi feita a partir de uma suspensão bacteriana, os discos de antimicrobianos foram aplicados e as placas foram incubadas a 37°C durante 18 horas.

A leitura e interpretação dos diâmetros críticos foram efetuadas segundo as diretrizes do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2008; CLSI, 2011) (TABELA 13 e TABELA 14). Consideraram-se isolados multirresistentes as que apresentaram resistência a três ou mais classes de antimicrobianos (MAGIORAKOS, et al, 2011).

Para o cálculo estatístico (significância $p<0,05$) entre as amostras de *E. coli* de frangos e de tratadores para suscetível, resistente para uma classe, resistentes para duas classes, multirresistentes, com resistência e análise estratificada para três categorias de resistências foi adotado o programa Epi Info 6.04.

Eletroforese em Gel de Campo Pulsado

Para a comparação do perfil de semelhança genotípica, estudaram-se 24 amostras de *E. coli* de frangos de criação intensiva e 8 de tratadores de criação intensiva, escolhidos por sorteio, e pertencentes aos mesmos estabelecimentos produtivos.

A técnica de PFGE consiste na clivagem do DNA genômico com enzimas de restrição que clivam o DNA em grande fragmentos e posterior separação eletroforética em gel de campo pulsado Neste estudo, os isolados de *E. coli* foram subcultivadas em ágar sangue para a obtenção de colônias puras e isoladas.

O preparo dos blocos foi realizado de acordo com publicação de Silva et al (2011, b). O DNA bacteriano dos isolados de *E. coli* foi submetido à enzima de restrição SpeI (New England Biolab, Inc., Beverly, Mass, USA - 10U por amostra), por 12 a 18 horas a uma temperatura de 37ºC. A eletroforese foi realizada em gel de agarose a 1% no sistema CHEF-DR III (Bio-Rad, Richmond, CA, EUA), e os padrões de variação da corrente elétrica (*swiTIh time*) foram de 5 segundos (inicial) e final de 90 segundos (final). A eletroforese foi realizada por um período de 24 horas, em solução 0,5x TBE (Tris 0,089 M; ácido bórico 0,089 M; EDTA, 0,002 M) à temperatura de 13°C e utilizando uma corrente elétrica de 200 volts (6 V/cm). Os géis foram corados com brometo de etídio (0,08 µg/mL) por uma hora, descorados em água destilada por mais uma hora e fotografados sob luz ultravioleta (SILVA, et al, 2011, b).

Os perfis migratórios obtidos, após a fotografia do gel, foram analisados visualmente seguindo os critérios de Tenover e colaboradores (1995). Para efeito de representação, são utilizados letras e números, uma letra maiúscula é usada para representar um clone; e para cada perfil relacionado a este clone, ou seja, um subtipo é utilizado à mesma letra maiúscula seguida de um número arábico.

A similaridade foi avaliada por PFGE de acordo com o protocolo da Pulsenet. Os padrões de macrorestrição com XbaI foram analisados com o software BioNumerics (Applied Maths, A., USA) utilizando método UPGMA (“Unweighted Pair Group Method with Arithmetic Mean”) e o coeficiente de Dice e interpretados conforme Tenover *et al.* Foi aplicado 1,5% de tolerância (1995).

4 TIPAGEM MOLECULAR E RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS EM ISOLADOS DE *Escherichia coli* DE FRANGOS E DE TRATADORES NA REGIÃO METROPOLITANA DE CURITIBA

Resistência por classe antimicrobiana

A TABELA 13 apresenta o resultado do perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos construído a partir de isolados de *E. coli* de frangos de criação intensiva e de subsistência.

TABELA 13- RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS DE ISOLADOS DE *E. coli* DE FRANGOS DE CRIAÇÃO INTENSIVA E DE SUBSISTÊNCIA NA REGIÃO METROPOLITANA DE CURITIBA

ANTIMICROBIANOS	CI						CS					
	R		I		S		R		I		S	
	FA	%	FA	%	FA	%	FA	%	FA	%	FA	%
Ampicilina (10µg)	60	100	0	0	0	0	12	20	0	0	48	80
Ceftriaxona (30µg)	29	48	0	0	31	52	0	0	0	0	60	100
Ceftazidima (30µg)	3	5	3	5	54	90	0	0	0	0	60	100
Cefotaxima (30µg)	26	43	1	2	33	55	0	0	1	2	59	98
Cefepime (30µg)	12	20	9	15	39	65	0	0	0	0	60	100
Ácido Nalidíxico (10µg)	37	62	5	8	18	30	3	5	0	0	57	95
Enrofloxacina (5µg)	14	23	2	40	22	37	1	2	4	7	55	91
Ciprofloxacina (5µg)	14	23	6	10	40	77	2	4	1	2	57	94
Fosfomicina (200µg)	2	4	0	0	58	96	10	16	0	0	50	84
Tetraciclina (30µg)	50	83	1	2	9	15	20	33	0	0	40	67
Sulfametoxazol+Trimeto-prim (23,75+1,25 µg)	27	45	1	2	32	53	5	8	0	0	55	92
Nitrofurantoína (300µg)	6	10	2	4	52	86	10	16	2	4	48	80

LEGENDA: CI= Criação Intensiva; CS= Criação de Subsistência
R= Resistente, I= Intermediário, S= Susceptível; FA=Frequência Absoluta

Todas os isolados da criação intensiva foram resistentes à ampicilina, enquanto nas de subsistência foi de 20% (TABELA 13).

A resistência de *E. coli* às cefalosporinas de 3ª e 4ª geração (antibióticos não utilizados e proibidos em avicultura), a resistência dos isolados em criação intensiva foi elevada enquanto todos os isolados de *E. coli* de frangos em criação de subsistência foram suscetíveis. A resistência às quinolonas (utilizadas em avicultura) nos isolados de criação intensiva foi de 62% para o ácido nalidíxico e de 23% para a enrofloxacina, e nos isolados de subsistência foi de 5% e 2%, respectivamente. A resistência à tetraciclina e ao trimetoprim-sulfametoxazol foi superior nos isolados de criação intensiva (83% e 45%, respectivamente) do que nas de subsistência (33% e

8%, respectivamente). Os isolados de *E. coli* de frangos em criação de subsistência apresentaram resistência superior à fosfomicina e a nitrofurantoína, antimicrobianos de utilização com frequência na terapêutica da infecção do trato urinário humano.

Em tratadores de criação intensiva, o percentual de resistência para a ampicilina superior à apresentada pelos isolados dos tratadores de subsistência (60% de 20%), conforme TABELA 14.

TABELA 14- RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS DE ISOLADOS DE *E. coli* DE TRATADORES DE CRIAÇÃO INTENSIVA E DE SUBSISTÊNCIA NA REGIÃO METROPOLITANA DE CURITIBA

ANTIMICROBIANO	TI						TS					
	R		I		S		R		I		S	
	FA	%	FA	%	FA	%	FA	%	FA	%	FA	%
Ampicilina (10µg)	12	60	0	0	8	40	4	20	0	0	16	80
Ceftriaxona (30µg)	1	5	1	5	18	90	0	0	0	0	20	100
Ceftazidima (30µg)	0	0	0	0	20	100	0	0	3	15	17	85
Cefotaxima (30µg)	3	15	0	0	17	85	3	15	1	5	16	80
Cefepime (30µg)	0	0	0	0	20	100	0	0	0	0	20	100
Ác. Nalidíxico (10µg)	5	25	4	20	11	55	4	20	0	0	16	80
Enrofloxacina (5µg)	3	15	3	15	14	70	2	10	1	5	17	85
Ciprofloxacina (5µg)	5	25	0	0	15	75	1	5	0	0	19	95
Fosfomicina (200µg)	0	0	0	0	20	100	1	5	0	0	19	95
Tetraciclina (30µg)	9	45	0	0	11	55	6	30	0	0	14	70
Sulfametoxazol Trimetoprim(23,75+1,25 µg)	6	30	0	0	14	70	7	35	0	0	13	65
Nitrofurantoína (300µg)	1	5	0	0	19	95	2	10	2	10	16	80

LEGENDA: TI= Tratadores de criação intensiva; TS= Tratadores de criação de Subsistência
R= Resistente; I= Intermediário; S= Suscetível; FA=Frequência Absoluta

A frequência de resistência à tetraciclina e trimetoprim-sulfametoxazol foi semelhante nos isolados de criação intensiva e nas de subsistência. A resistência às cefalosporinas de 3ª geração, quinolonas, fosfomicina e nitrofurantoína nos isolados dos tratadores nos dois sistemas foi baixa. Porém, a resistência de 25% para a ciprofloxacina nos tratadores de criação intensiva em relação aos 5% dos tratadores de subsistência merece ser considerada. Para o cefepime (cefalosporina de 4ª geração) não foram verificadas resistências nos isolados dos tratadores.

Quando a resistência foi analisada por classe de antimicrobiano observamos que as amostras de *E. coli* de frangos de criação intensiva apresentaram 60 (100%) resistências para β-lactâmicos, 40 (66%) para quinolonas, 50 (83%) para tetraciclina, 27 (45%) para sulfonamidas, seguido pelos isolados de tratadores destes frangos com 12 (60%) para β-lactâmicos e oito (40%) para quinolonas. As resistências nos

isolados de frangos de criação de subsistência foram maiores aos isolados de frangos de criação de intensiva apenas para fosfomicina e nitrofuranos. Apenas em sulfonamidas que os isolados de tratadores de subsistência excederam aos isolados de tratadores de criação intensiva e de isolados de frangos de criação de subsistência.

O GRÁFICO 4 apresenta a percentagem de isolados resistentes para cada uma das categorias de antimicrobianos analisadas em frangos e tratadores.

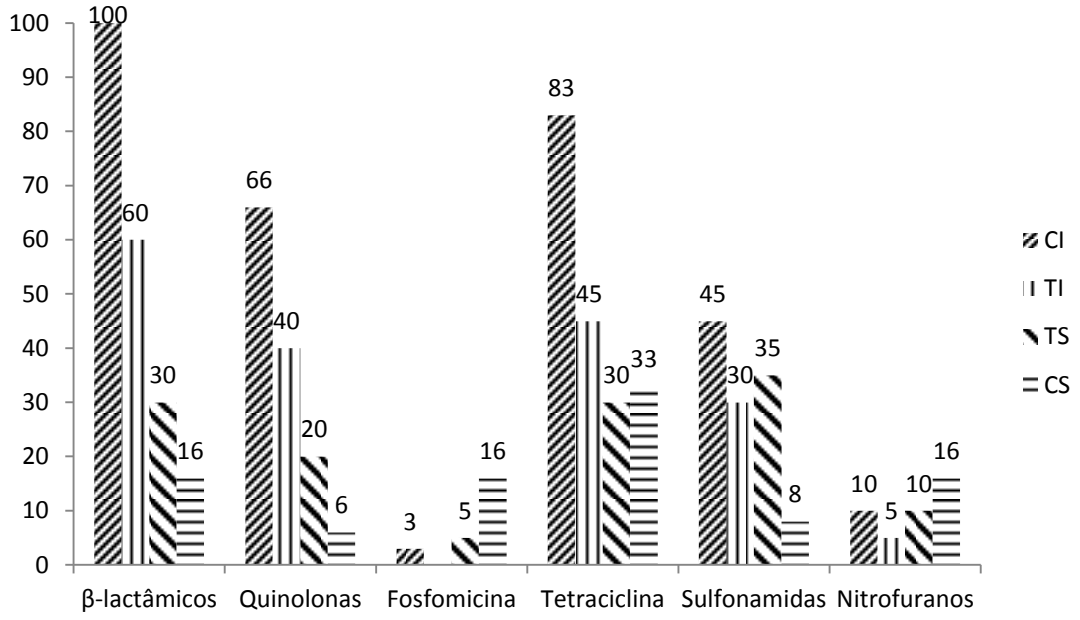


GRÁFICO 4- PERCENTAGEM DE ISOLADOS RESISTENTES PARA CADA CATEGORIA DE ANTIMICROBIANO ANALISADO

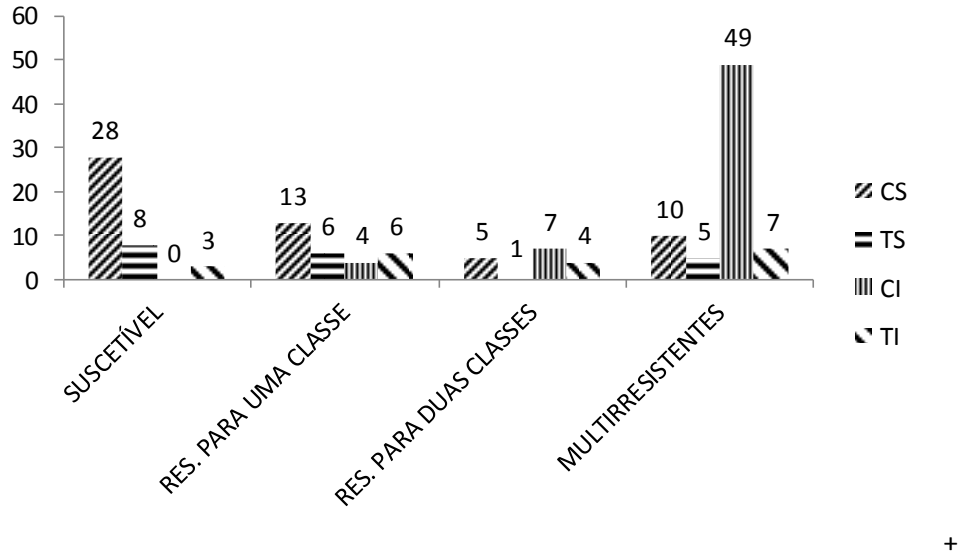
Perfil de resistência e multirresistência

Elevado número de isolados de *E. coli* de frangos em criação de subsistência (28 de 60, 46.6%) apresentaram-se suscetíveis a todos os antimicrobianos testados em contraste com os isolados de criação intensiva que foram principalmente multirresistentes (49 de 60, 81.6%).

Os isolados de *E. coli* de tratadores de criação de subsistência não apresentaram resistências.

Os isolados de *E. coli* de tratadores de criação de subsistência e intensiva apresentaram perfil concordante com os isolados de frangos 8 / 20 (40%) e 7 / 20, (35%) e suscetibilidade a todos os antimicrobianos testados e multirresistência, respectivamente).

O GRÁFICO 5 apresenta o número de isolados de *E. coli* suscetível, resistentes para uma classe, resistentes para duas classes e multirresistentes.



+

LEGENDA- CS= Criação de Subsistência; TS= Tratadores de criação de Subsistência; CI= Criação Intensiva; TI= Tratadores de criação intensiva.

GRÁFICO 5- *E. coli* Suscetível, resistentes para uma classe, resistentes para duas classes e multirresistentes

A análise estatística (significância p<0,05) entre as amostras de *E. coli* de frangos e de tratadores para suscetível, resistente para uma classe, resistentes para duas classes, multirresistentes, com resistência e análise estratificada para três categorias de resistências apontou os seguintes resultados, conforme TABELA 15.

TABELA 15- TESTES ESTATÍSTICOS DAS RESISTÊNCIAS EM ISOLADOS DE *E. coli* DE FRANGOS E DE TRATADORES DE CRIAÇÃO INTENSIVA E DE SUBSISTÊNCIA

	CI X TI	CI X CS	TI X TS	CS X TS
Suscetível	NS	NS	NS	NS
Res. para 1 classe	NS	S	NS	NS
Res. para 2 classes	NS	S	NS	NS
Multirresistentes	S	S	NS	NS
Com resistência	**S**	S	NS	NS
A. E. C. R.	**S**	**S**	**S**	**NS**

LEGENDA: CI= Criação Intensiva; TI= tratadores de criação intensiva; CS= Criação de Subsistência TS= Tratadores de Subsistência; S= Significativo (p<0,05); NS= Não significativo; A.E.C.R= Análise Estratificada para três Categorias de Resistência

FONTE: O autor

Resistências simultâneas às cefalosporinas de 3ª e 4ª geração e às fluorquinolonas

Doze (19,35%) isolados de *E. coli* de frangos de criação intensiva apresentaram frequência de resistência simultânea às cefalosporinas de 3ª geração e às fluorquinolonas, enquanto em frangos de criação de subsistência e em tratadores não ocorreu esta co-resistência.

Perfil de clonalidade dos isolados

Dois isolados foram classificadas como não tipáveis por PFGE.

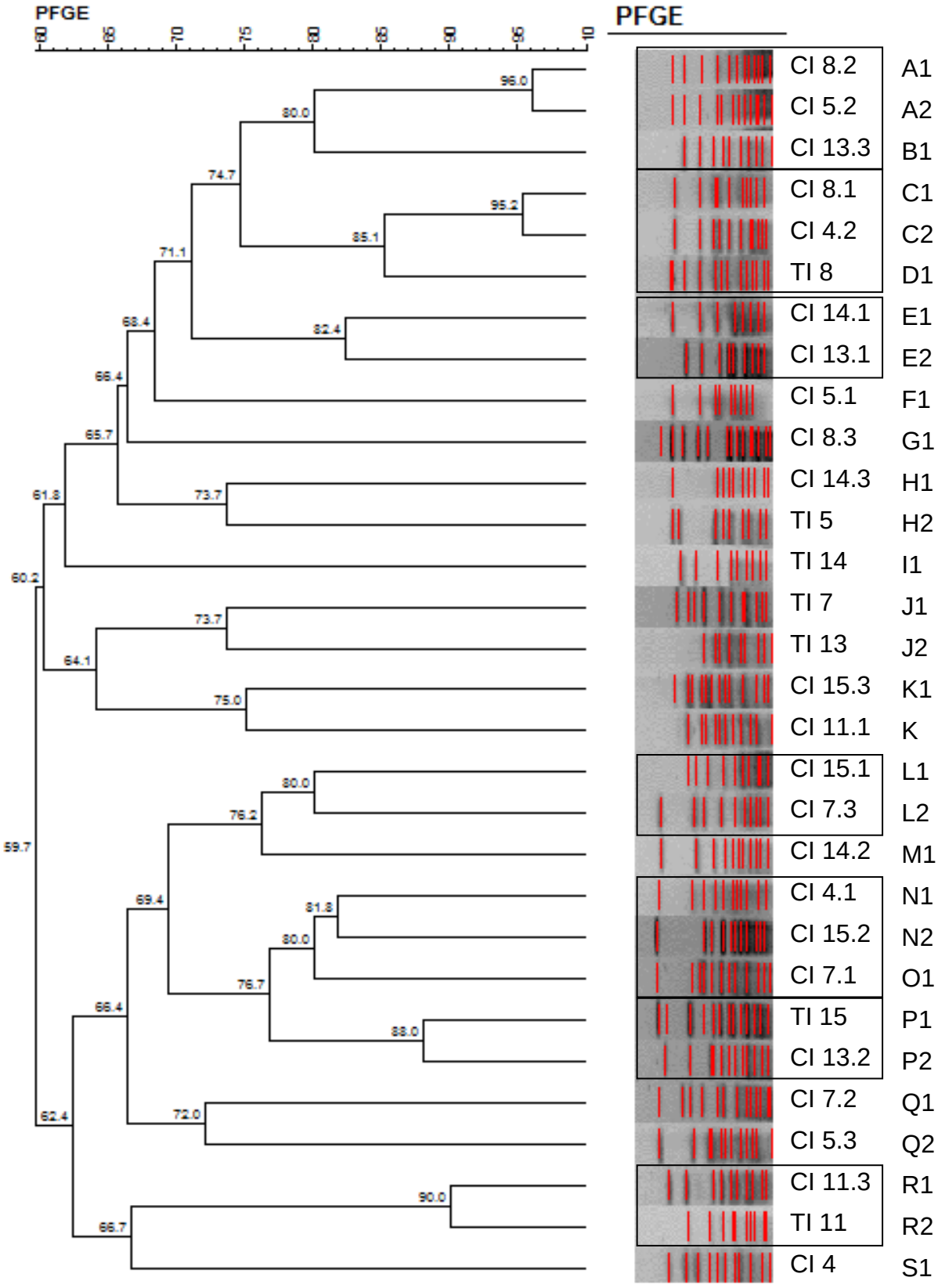
Sete *clusters* (“A”, “B” “C”, “E”, “L”, “N”, “O”) de isolados de frangos apresentaram similaridade genotípica acima de 80%. Os *clusters* “A” e “C” apresentaram similaridade genotípica superior a 95%, portanto, estas bactérias foram consideradas clones. Nenhuma das amostras percentente ao mesmo *claster* foi coletada no mesmo aviário.

Não foi encontrada clonalidade entre as amostras bacterianas de frangos e de tratadores, ou seja, similaridade superior a 95% nas amostras analisadas. Porém em três *clusters* a similaridade foi superior acima de 80%, o que implica na afirmação de que em algum momento tratadores foram colonizados por bactérias de frangos e, portanto, estes micro-organismos descendem de um mesmo ancestral.

Dos três *clusters* que apresentam similaridade entre bactérias de frangos e de tratadores, dois são oriundos de amostras bacterianas de frangos e de tratadores coletadas no mesmo estabelecimento produtivo, a citar, a amostra CI 8.1 do *cluster* “C” com a amostra TI 8 do *cluster* “D” e as amostras do *cluster* “R”. No *cluster* “R” as amostras apresentaram similaridade superior a 90%. Porém as amostra CI 4.2 do *cluster* “C” e a amostra TI 8 do *cluster* “D”, e que apresentaram similaridade, não foram coletadas no mesmo aviário, assim como as amostras do *cluster* “P” que apresentaram similaridade de 88%.

Estes aviários situam-se geograficamente em cerca de 2 km entre si. Os isolados que apresentaram clonalidade caracterizaram-se, no entanto, por perfis de resistência aos antimicrobianos de diferentes classes.

A FIGURA 6 apresenta o dendograma dos padrões de macrorestrição XbaI de *E. coli* de frangos de criação intensiva e de tratadores na Região Metropolitana de Curitiba.



LEGENDA: CI=Criação Intensiva; TI= Tratador de Criação Intensiva
FIGURA 6- DENDOGRAMA DE ELETROFORESE EM GEL DE CAMPO PULSADO
FONTE: O AUTOR

Discussão

Este estudo demonstrou elevada resistência para a ampicilina (100%), cefalosporinas de 3ª e 4ª geração, quinolonas, tetraciclina e ao trimetoprim+ sulfametoxazol nos isolados de *E. coli* de frangos de criação intensiva comparativamente aos isolados de *E. coli* de frangos de criação de subsistência, o que pode indiciar a pressão seletiva exercida pelo uso de antimicrobianos na produção intensiva avícola. No Brasil, não existem dados sobre as classes e volume de antimicrobianos consumidos na produção animal. No entanto, na Europa, em 2011, as vendas totalizaram 55.872 toneladas de antimicrobianos para animais de produção e corresponderam a 37% de tetraciclinas, 23% de penicilinas, 11% de sulfonamidas e 7% de polimixinas (ESVAC, 2013).

Existem poucos estudos de susceptibilidade aos antimicrobianos em isolados de *E. coli* de frangos de criação intensiva e menos ainda para frangos de subsistência. Em relação a outros estudos com isolados patogênicas de *E. coli* de colisepticemia e celulite aviária, a resistência à ampicilina encontrada por Ozawa (2008) no Japão, Yang *et al.,* (2004) na China, Zakeri e Kashefi (2012) no Irã foi de 77%, 79%, 58%, respectivamente. Para as cefalosporinas de 3ª geração, somente Abreu *et al* (2010) reportaram 65% de resistência para a ceftazidima em isolados de *E. coli* patogênica de codornas no Rio de Janeiro. Nos demais estudos, estes antimicrobianos não compuseram o padrão dos testes de susceptibilidade utilizado, talvez por se tratarem de antimicrobianos de prescrição humana.

Estudo de Abreu (2010) no Rio Grande do Sul, que analisou a resistência para o ácido nalidixico, apontou resistência de 60% em traquéias de codornas.

Para a enrofloxacina, Zanatta (2004) em São Paulo, constatou 62% de resistência em colibacilose, enquanto Ozava (2008), no Japão, encontrou 21%. Yuan *et al.,* (2009) na China, 80%, White *et al*., (2000), nos Estados Unidos, 30% e Kmetova *et al.* (2012), na Eslovênia encontraram 43%.

Em relação às resistências à tetraciclina, Zanatta (2004) encontrou 76% de resistência, Aquino, em Londrina, 63%. Zakeri e Kashefi (2012), no Irã, constataram 99% em colibacilose. Observa-se que para estes antimicrobianos, as resistências tem se mantido elevadas. Kmetova *et al.* (2012), na Eslovênia, encontraram 33%.

Quanto aos outros estudos para o trimetoprim-sulfametaxozol, as resistências constatadas por Alcântara (2007) chegaram a 90% em colibaciloses, Ozava (2008), no Japão, constatou 21% e Yuan *et al*., (2009) na China, constataram 90%. Para as resistências a estes antimicrobianos, verificaram-se variações nos percentuais entre países, o que sugere uso diferenciado de antimicrobianos.

Neste estudo, as altas resistências para fosfomicina e nitrofurantoína em isolados de *E. coli* de frangos de subsistência, antimicrobianos de utilização exclusivamente humana para tratamento das infecções do trato urinário, poderão ocorrer devido ao contato das aves com resíduos de antimicrobianos de prescrição humana no ambiente (REGINATO e LEAL, 2010).

A resistência à ampicilina (60%) em isolados de *E. coli* de tratadores de criação intensiva foi superior em relação aos tratadores de criação de subsistência, e aos 44,1% encontrados por Rocha, Tuon e Johnson (2012) em Curitiba em pacientes ambulatoriais. Estas resistências em tratadores podem ter ocorrido pelo contato direto com as aves ou na manipulação dos antimicrobianos.

Para as resistências em nitrofurantoína, em 5% tratadores de criação intensiva e 10% em tratadores de subsistência, estiveram na média constatada entre pacientes ambulatoriais. Rocha, Tuon e Johnson (2012) em Curitiba diagnosticam 4%; Correia *et al,.* (2007), em Portugal, constataram 1%; Narciso, em Lisboa (2011), 14%, e Esparis *et al.,* (2006), no Rio de Janeiro, 0%.

As resistências em 30% para trimetoprim-sulfametaxozol em tratadores de criação intensiva e 35% para tratadores de subsistência, aproximaram-se aos 42% de Esparis *et al* (2006), no Rio de Janeiro, aos 29% de Narciso *et al* (2011) em Lisboa, e aos 34,2 % encontrados por Rocha, Tuon e Johnson (2012) em Curitiba. Todos os percentuais resultam de estudos com pacientes ambulatoriais.

Em Curitiba Rocha, Tuon e Johnson (2012) constataram 17,2% de resistência à ciprofloxacina e Levofloxacina reportadas e Braios (2006) constatou 14% de resistência à ciprofloxacina em cidade do interior paulista. Não foram encontrados resultados para a enrofloxacina nos demais estudos em humanos. Chen *et al.,* (2011) na China pesquisaram os efeitos destes antimicrobianos na microbiota fecal humana e concluíram que ela afeta a qualidade e a diversidade de bactérias, e aumenta a resistência de toda a microbiota intestinal à ciprofloxacina.

As resistências às quinolonas, como o ácido nalidíxico, decorrem de mutações cromossomais na DNAgirase no gene *gyrA,* e resistências adicionais às fluorquinolonas desenvolvem-se por alterações no gene *paC* (SÁENZ *et al*., 2003; JACOBY, 2005). Em menor escala, ocorrem as resistências promovidas pelos genes plasmideais *qnrA, qnrB, qnrC, qnrD, qnrS* e *qepA* (MINARINA, 2008; POIREL, CATTOIR E NORDMANN, 2012). Alterações nas proteínas das bombas de efluxo no gene *oqxAB* aumentam a resistência à cloranfenicol, tetraciclina e principalmente às quinolonas. Assim como as resistências para as quinolonas, em especial a ciprofloxacina pode estar associada à enzima acetiltransferase de aminoglicosídeos (*aac(6')-Ib)* com a variante *Cr* (JUNYING, 2011; RUIZ, 2012; POIREL, CATTOIR e NORDMANN, 2012) ou aos genes *qnr* em decorrência do uso de enrofloxacina na produção dos frangos.

As resistências à tetraciclina resultam da ampla disseminação de genes *tetA*, *tetB*, *teTI*, *tetD*, *tetE*, *tetG*, *tetK*, *tetL*, *tetM*, *tetO*, *tetS*, *tetA(P)*, *tetQ.* As principais variantes de genes envolvidas nas resistências, tanto em humanos quanto em animais, são os genes *tetA*, *tetB*, *teTI* (BRYAN, 2004).

Em seres humanos e animais de criação, são significativas as resistências às sulfonamidas e que estão relacionadas aos genes *sul1, sul2* e *sul3* (WU, *et al*., 2010). A presença destes genes em *E. coli* de frangos de criação intensiva e em tratadores poderia justificar as resistências ao trimetoprim-sulfametazoxol.

As multirresistências em frangos de criação intensiva (81,6%) poderiam estar relacionadas ao uso simultâneo de diferentes classes de antimicrobianos ou às resistências em decorrência da associação de genes. A mesma explicação pode ser atribuída às resistências simultâneas às cefalosporinas de 3ª e 4ª geração e às fluorquinolonas. A presença de enzima beta-lactamases de espectro alargado CTX-M-2 em isolados de frangos (SILVA e LINCOPAN, 2012) exportados pelo Brasil ao Reino Unido, em 2007, podem ter sido o motivo destas resistências às cefalosporinas de 3ª e 4ª geração (WARREN, 2008). A resistência em isolados de frangos de subsistência a diversos antimicrobianos de prescrição na saúde humana, expressivamente superiores em número de categorias de antimicrobianos, poderia estar relacionada ao contato das aves com resíduos de antimicrobianos desprezados no ambiente, e/ou por meio do contato com resíduos de outros animais que receberam medicação profilática ou terapêutica (UEDA *et al*., 2009).

As resistências em isolados de frangos de criação de subsistência refletem os efeitos dos resíduos dos antimicrobianos de prescrição na saúde humana no meio ambiente, e a resisência de isolados de tratadores destes frangos reflete, também, os efeitos dos usos na antibioticoterapia humana pelo fato destes terem sido obtidos de mulheres. Este perfil de criadores pode ter influenciado nos resultados, pois as mulheres são mais vulneráveis às infecções urinárias por *E. coli*, a considerar as mulheres idosas pelas infecções recorrentes, enquanto que em tratadores de criações intensiva a população foi jovem e com prevalência masculina.

Diante dos resultados apresentados é possível inferir de que o uso em excesso de uma classe de antimicrobiano pode influenciar na pressão seletiva sobre outro antimicrobiano da mesma classe ou outro de outra classe. São muitas variáveis que interferem na definição das origens das resistências bacterianas de modo que se possa identificar às classes de antimicrobianos utilizados na produção.

Os antimicrobianos β-lactâmicos, tetraciclina, trimetoprim-sulfametaxozol e quinolonas estão entre os mais utilizados mundialmente na produção animal acarretando na disseminação de genes de resistências que podem interferir em antibióticoterapias por fluorquinolonas e cefalosporinas de 3ª e 4ª geração no tratamento de infecções humanas.

Os dois *clusters* que apresentaram clonalidade de 95% para a técnica de PFGE em isolados de frangos de criação intensiva e os três *clusters* com similaridade superior a 80% entre isolados de tratadores e de frangos em aviários situados a distâncias relativas, demonstraram a capacidade de disseminação da *E. coli* comensal no meio ambiente. O fato de não terem sido encontrados isolados com clonalidade entre tratadores e frangos pode ter ocorrido devido à dimensão da amostra do estudo.

É relevante considerar o achado em relação à existência de similaridade entre amostras bacterianas entre frangos e entre frangos e tratadores oriundas de diferentes aviários. A proximidade entre os aviários, não superior a 2 Km, pode ter influenciado na disseminação de bactérias por meio de animais de vida livre, como as aves, animais domésticos como os cães, através de partículas de dejetos dos frangos transportados pelo vento. Outros fatores também poderiam ter influenciado na disseminação, como o transporte de micro-organismos em vestimentas da equipe técnica da agroindústria durante visitação; pelos caminhões que transportam

as rações; pelas equipes de trabalho das agroindústrias durante o carregamento dos frangos para o abate, ou ainda, por alguns tratadores que trocam horas de trabalho por motivo da escassez de mão de obra no campo.

A colonização dos tratadores por bactérias de frangos pode decorrer do não uso de equipamentos de proteção individual, como luvas e máscaras.

Porém, a colonização do trato digestório por um bactéria específica em decorrência da pressão seletiva é interrompida quando as forças seletivas reduzem de intensidade. Devido a este fator outras bactérias se desenvolvem, por vezes com genótipos e/ou fenótipos diferentes. No caso de bactérias multirresistentes, uma vez cessada a pressão seletiva, estas perdem espaço na colonização para as menos resistentes. O excessivo gasto energético na transcrição gênica para produção de proteínas nos mecanismos de resistência interferem no ciclo reprodutivo e o tornam mais mais longo em relação ao ciclo das bactérias suscetíveis cujos genes estão desligados.

Os elementos anteriormente apresentados implicam na afirmação de que a colonização em tratadores por bactérias de frangos de aviários poderia ter ocorrido recentemente pelo contato direto ou mantido pelo contato com os resíduos no ambiente.

5 DISCUSSÃO GERAL E CONCLUSÕES

No primeiro item, são discutidos os resultados obtidos nas etapas da pesquisa empírica em relação à hipótese um e dois.

No segundo item, estes resultados, e os obtidos a partir do referencial teórico, são abordados à luz das mudanças globais contemplando a terceira hipótese.

5.1 Análise dos resultados empíricos em relação às hipóteses

A primeira hipótese, de que “a frequência da resistência bacteriana aos antimicrobianos em frangos e em tratadores de criação intensiva é maior do que em frangos e em tratadores de criação de subsistência”, foi comprovada.

A análise estatística entre isolados suscetíveis, com uma resistência, para duas resistências, multirresistentes, com resistências e estratificada para as três categorias com resistências e estratificada para as três categorias com resistências apresentou significância ($p<0,05$) na variável “estratificada para as três categorias com resistências” para todos os testes realizados. Este resultado, juntamente com a ausência de significância (NS) em todos os testes realizados entre isolados de *E. coli* de frangos e de tratadores de criação de subsistência (CS X TS) além de confirmar a primeira hipótese sugeriram a reduzida pressão seletiva para a maioria destes isolados de frangos e de tratadores de subsistência.

O motivo pelo qual os tratadores de criação intensiva pudessem estar expostos ao risco decorre das multirresistências constatadas nos isolados obtidos destes indivíduos e dos frangos de criação intensiva. A resistência nestes tratadores, principalmente à ciprofloxacina (25%), ultrapassou os 20% observados por Nogueira (2011) em pacientes internados no Hospital das Clínicas do Paraná e os 17,8% verificados por Rocha, Tuon e Johnson (2012) em Curitiba (ciprofloxacina e levofloxacina), demonstrou a existência de riscos à saúde. Segundo Johnson (2008) percentual de resistência bacteriana próximo ou acima de 20% exige cautela nas prescrições sem antibiogramas, o que pode representar riscos.

Uma justificativa para o desenvolvimento de resistências em *E. coli* de frangos de criação intensiva, poderia ser o consumo de antimicrobianos da mesma

classe ou influenciado pelo consumo antimicrobianos de classes diferentes. Como por exemplo: o consumo em larga escala de penicilinas pode levar a seleção de genes ESBLs, como a bla_{CTX-M} e o consumo de quinolonas levar a seleção de genes *qnr*, os quais podem associar-se e serem transferidos em um mesmo plasmídeo. Já o consumo de tetraciclina e cloranfenicol pode induzir a seleção do gene *oqxAB,* alterando a bomba de efluxo e aumentando a resistência a estes antimicrobianos, bem como às quinolonas; e, o uso de aminoglicosídeos como estreptomicina, gentamicina, tobramicina, amicacina e espectinomicina, por meio da enzima acetiltransferase de aminoglicosídeos (gene *aac(6')-Ib* com a variante *Cr),* induz a seleção destes antimicrobianos e a resistência a ciprofloxacina (JUNYING, 2011; RUIZ, 2012; POIREL, CATTOIR e NORDMANN, 2012). Neste último caso, a ciprofloxacina, enquanto metabólito da enrofloxacina, pode induzir a resistência aos aminoglicosídeos. Trata-se, portanto, de mecanismos complexos e o entendimento das origens requer um controle absoluto do ambiente e dos recursos utilizados. Um exercício difícil de ser realizado nas condições habituais de pesquisa e tendo-se como campo de coleta de material o setor produtivo e da saúde humana.

É conveniente destacar que além da avicultura de corte, em outros setores da produção animal, como a piscicultura, a suinocultura e a bovinocultura de leite, também são utilizados antimicrobianos em larga escala. A pesquisa realizada por Vieira e colaboradores (2012) em 79 amostras de marcas de leite comercializadas no Estado do Paraná demonstrou a contaminação de 15 amostras (19%) por resíduos de antimicrobianos, sendo seis com cloranfenicol (40%), três com tetraciclina (20%), uma por gentamicina (6,7%), três por estreptomicina (20%) e duas por β-lactâmicos (13,3%). Os β-lactâmicos são amplamente utilizados na bovinocultura de leite (ANEXO III). Assevera-se esta problemática de risco, pois a produção brasileira de alimentos lácteos atende basicamente às necessidades do mercado interno, e, portanto, não estaria sujeita às exigências e sansões do mercado internacional, como no caso do frango. Nesta lógica, os riscos à saúde humana são menores em produtos de exportação, pois o mercado internacional impõe restrições quanto aos níveis toxicológicos e de resistência bacteriana, e que ainda não são contemplados em sua plenitude nos programas de monitoramento para alguns alimentos de origem animal de consumo interno.

A resistência encontrada à nitrofurantoína e à fosfomicina em frangos de criação de subsistência pode ter sido desenvolvida pelo contato com sobras de medicamentos de prescrição humana desprezados no ambiente, como é da cultura da população. Porém, em ambos os casos, o risco de bactérias comensais provocarem infecções está relacionado à capacidade destas em expressarem patogenicidade (grupos filogenéticos B2 ou D) e das carnes serem consumidas mal cozidas, alida a vulnerábiblidade do sujeitos em situações de comprometimento do sistema imunológico.

O conhecimento do perfil de resistência de bactérias comensais, como sugerido pela OIE, contribui para a verificação do fluxo das bactérias e genes de resistência aos antimicrobianos em nível local e global. Auxilia, ainda, no entendimento da dinâmica destes micro-organismos no ambiente quando submetidos à pressão seletiva aos antimicrobianos de criações intensivas ou aos resíduos no ambiente (WHO, 2013).

As resistências bacterianas albergadas em bactérias comensais em animais de vida livre, como dos frangos de subsistência, no contexto de identificação de riscos, representam um indicador de qualidade ambiental.

E. coli se caracteriza como um reservatório natural de genes de resistência no ambiente, transferíveis para outras bactérias Gram-negativas que apresentam capacidade de expressar proteínas receptoras. Esta bactéria é também considerada um indicador de resistências e da pressão seletiva imposta pelo uso de antimicrobianos na medicina humana e na medicina veterinária, especialmente na produção animal intensiva.

Contudo, a segunda hipótese, de que “bactérias comensais de frangos de criação intensiva apresentam alta clonalidade com bactérias de seres humanos sadios que vivem em contato direto com estas aves” não foi comprovada. Alta clonalidade é frequentemente observada em situações de surtos. A alta diversidade de *E. coli* comensais e a baixa amostragem podem ter sido os principais fatores que dificultaram a identificação de bactérias clones. Porém, a identificação de três *cluters* com similaridade superior a 80% entre isolados de frangos e de tradores indicou que a colonização em frangos e em tratadores ocorreu em período pregresso por algum ancestral bacteriano comum e por isto seria possível encontrar nos aviários isolados bacterianos com o mesmo genótipo. Contudo, o achado de um

cluster entre isolado de frango e de tratador com similaridade de 90% indica que, em se tratando de percentual elevado de similaridade, genes com as mesmas características podem estar presentes nestas bactérias e representar riscos em caso alguns destes expressarem patogenicidade.

A identificação de clonalidade superior a 95% entre dois *clusters* de bactérias de frangos e de dois de aviários diferentes e localizados a distâncias significativas, acima de 2 km, aponta para o potencial de disseminação de bactérias no ambiente e por consequência das resistências.

Esta forma de disseminação entre isolados de frangos, e destes com isolados de tratadores, também foi verificada por Van Den Bogaard e colaboradores (2001) em estudo na Holanda ao comparar por PFGE isolados de *E. coli* de frangos e de tratadores.

Para a terceira hipótese, de que "no atual cenário das mudanças globais o uso de antimicrobianos na produção intensiva de frangos pode representar risco à saúde humana e que se agrava pelos usos excessivos no setor da saúde humana e dos diversos interesses envolvidos", foi comprovada. Além disto, outros riscos, como os sociais, econômicos, ambientais e culturias foram constatados. Esta comprovação, a partir da análise dos elementos conclusivos das hipóteses 1 e 2 relacionadas à identificação de riscos de uso de antimicrobianos na produção animal e na saúde humana e do refencial teórico, esboçou um cenário de riscos, interesses e incertezas. Estes cenários de riscos são descritos no item a seguir.

5.2 Os antimicrobianos na produção animal e na saúde humana: o cenário de riscos, interesses e incertezas

Paul Erlich, após sintetisar o primeiro fármaco no início do século XIX, sentenciou que "a resistência segue a droga como uma sombra fiel" (SHEPS e LING, 2007).

Esta máxima foi confirmada períodos posteriores à descoberta da penicilina, da síntese de sulfonamidas e das quinolonas de modo que a média de um a quatro anos para o desenvolvimento de resistências, após o lançamento de um novo princípio ativo de antimicrobiano, já virou regra.

Se os antimicrobianos auxiliaram desde a produção em larga escala a distanciar a fronteira entre a vida e a morte humana em no mínimo 10 anos (WHO,

2000b), e melhoraram a qualidade de vida para indivíduos e grupos humanos vulneráveis, mediante a velocidade com que estas resistências se disseminam e globalizam, esta fronteira tende novamente a se aproximar.

A análise da resistência aos antimicrobianos de isolados de *E. coli* de frangos e de tratadores e do teste de similaridade genotípica auxiliou a tornar discutível o cenário de riscos, de interesses e incertezas que permeiam o contexto de uso de antimicrobianos no setor da saúde humana e da produção animal.

O cenário de riscos

Os resultados de pesquisas de identificação de riscos provocados por resíduos de antimicrobianos, como os obtidos por Kümmerer (2008, 2009) e Reginato e Leal (2010), motivam para a maior observância quanto às consequências dos resíduos no ambiente (BISELLI, 2011). Estes resíduos colaboram para a manutenção da pressão seletiva, especialmente nos córregos que recebem dejetos de instituições de saúde ou de resíduos domésticos descartados sem tratamento no ambiente terrestre. Possivelmente as resistências constatadas em *E. coli* isoladas de frangos de criação de subsistência tenham se originado pelo contato com resíduos de antimicrobianos de uso humano descartados no ambiente.

Um diagnóstico realizado em etapa anterior a esta pesquisa no Município de Fazenda Rio Grande, ao analisar por cromatografia líquida tecidos de frangos expostos ao consumo, não detectou resíduos de antimicrobianos, o que não significa que estes não existam em concentrações menores as detectáveis pela metodologia utilizada e permitidas pela inexistência riscos toxicológicos. Contudo, existem evidências de que em pequenas concentrações, estes resíduos possuem a capacidade em manter a pressão seletiva na microbiota intestinal humana (PEREIRA, 2009)[17].

[17] Dada a escassez de pesquisa em resíduos de antimicrobianos em carnes de frangos, o objetivo foi verificar a presença de resíduos de enrofloxacina e de ciprofloxacina. Em levantamento das principais marcas de frangos expostas ao consumo em supermercados e casas de carnes no Município de Fazenda Rio Grande, 17 marcas foram encontradas. Foi adquirido um frangos das 10 marcas encontradas com maior frequência, e retirado 100 g de peito. As amostras foram analisadas pelo laboratório do Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (Lanagro), para a análise pela técnica de Cromatografia Líquida Acoplada à Espectrometria de Massas (LC-MS/MS). A análise seguiu o protocolo interno, método MET RPM/07/02, com quantificação de limite mínimo de resíduo de 20 $\mu g.kg^{-1}$ e máximo de 100 $\mu g.kg^{-1}$ conforme o adotado pelo Programa Nacional de Controle de

Pela atual lógica produtiva, os resíduos gerados na cadeia produtiva e desprezados no ambiente, e suas consequências, como a resistência bacteriana, somente se caracterizam riscos quando afetam a economia de um país. É neste contexto que surgem as oportunidades de mercado para os países concorrentes (GIDDENS, 2010).

As resistências aos antimicrobianos nos isolados de frangos e de tratadores de criação intensiva aos antimicrobianos criticamente importantes para a saúde humana, como fluorquinolonas e cefalosporinas de terceira geração, indicaram riscos à saúde humana, caso situações de patogenicidade venham somar-se a estas bactérias ou ocorra transferência de genes de resistência para micro-organismos patogênicos que tenham colonizado os tratadores por outras formas.

A pesquisa de Collignon e colaboradores (2013) na Holanda ao verificar que em 2007 56% dos casos de *E. coli* resistentes a cefalosporinas de terceira geração em pacientes com septicemia estavam associados a genes de resistência oriundos de bactéria comensais de frangos. Neste caso a disseminação dos genes ocorreu pelo consumo de carne de frango supostamente contaminada.

Como exposto, a intensificação no aumento na produção e na produtividade de alimentos de origem animal continuará a ocorrer por força de mercado em decorrência da dinâmica de urbanização e do aumento da população mundial, o que de certo modo é um imperativo da lógica de crescimento econômico mundialmente vigente. A tendência é, também, a intensificação no acúmulo de resíduos no ambiente oriundos de diferentes fontes e de usos descontrolados no setor da produção animal e na saúde humana. Estes resíduos dispostos no ambiente, como apontados por Biselli (2011), resultam numa somatória de princípios ativos e de problemas os quais se acumulam e retornam para a cadeia alimentar humana pela água ou pelos alimentos consumidos (KUMMERER, 2009), como “efeito bumerangue” (BECK, 2010).

As ações do MAPA e da ANVISA, por meio do relatório PREBAF 2008, com ênfase no monitoramento da presença e da resistência de *Salmonella* e *Enterococcus* na carcaça de frango e de peru, têm demonstrado serem eficientes. Mas as dificuldades apontadas pelo MAPA, e registradas no relatório PREBAF

Resíduos e Contaminantes (PNCRC). A metodologia do Lanagro segue a Diretiva 2002/657/EC da União Europeia, que define performance, critérios e procedimentos para análise de métodos.

2008, relacionam-se às dimensões continentais do país e à precariedade em logística que dificulta o monitoramento mais intenso. É dificultado, ainda, pela dinâmica de disseminação de micro-organismos patogênicos e os seus impactos. Se existe a dificuldade em monitorar *Salmonella* e *Enterococcus,* mais complexo se torna a vigilância da *E. coli* considerando a sua diversidade e características de disseminação entre seres homeotérmicos e no ambiente natural, como verificado no teste de similaridade genotípica.

O monitoramento de resistência de *E. coli,* como realizado pelo Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças em Vigilância de Resistências Bacterianas (ECDC), embora ainda careça de ajustes, fornece subsídios para a implementação de políticas de monitoramento no Brasil.

Os resultados desta pesquisa demonstraram, também, a necessidade de revisão nos critérios de abordagem de riscos no trabalho de tratadores de frangos de criação intensiva, de modo que além dos efeitos alérgenos desenvolvidos a partir de endotoxinas e de micotoxinas produzidas por micro-organismos, também seja incluído o risco gerado pela resistência bacteriana aos antimicrobianos.

A percepção e a identificação de risco são facilitadas pelo conhecimento que os atores possuem acerca das questões debatidas, ou seja, a percepção se amplia conforme o nível de formação educacional de cada sujeito (GUIVANT, 2002). Esta condição pode torná-lo mais ou menos vulnerável (STEFFEN, 2002), porém, sabe-se que o nível de escolaridade não é determinante e sim a qualidade de educação fornecida. A prova disto é o fato de 50% da população europeia ainda acreditar que bactericidas podem ser utilizados no tratamento de viroses respiratórias (EUROPEAN COMMISSION, 2011).

Os interesses em jogo

Diante da atual conjuntura de produção de alimentos no Brasil, pode-se afirmar que o modelo agroindustrial de produção de carnes atende aos propósitos da competitividade e não da competição. A competitividade, conforme descrita por Santos (2000), objetiva o lucro imediato e derrotar a concorrência. Nesta lógica produtiva, o enfrentamento dos problemas socioambientais decorrentes fica a cargo das instituições políticas locais, as quais, na maioria das vezes, estão atreladas a

estes grupos em decorrência de compromissos eleitoreiros previamente estabelecidos. Em um sistema político verdadeiramente democrático, como argumentado por Giddens (2010), seria de responsabilidade das instituições governamentais limitar as investidas de grupos econômicos de modo que os riscos à saúde e à economia sejam em menor proporção e intensidade a permitir a sobrevivência dos mais fracos (JONAS, 2006).

Marcadamente, na observância do cenário de uso de antimicrobianos, três contextos paradoxais se revelaram e evidenciaram interesses que influenciam na manutenção do conflito em relação à temática analisada.

O primeiro paradoxo reflete o interesse da OMS, da OIE e da FAO pela proteção aos antimicrobianos criticamente importantes para saúde humana, dado o aumento do número de casos de mortes relacionadas a bactérias multirresistentes e a disseminação destes micro-organismos. O empenho destas organizações internacionais para garantir que classes de antimicrobianos sejam preservadas, fundamenta-se na premissa de que a resistência se desenvolve de maneira mais rápida do que novos princípios ativos são produzidos, o que desestimula o setor de fármacos para novas pesquisas em decorrência dos altos custos e do curto período de lucratividade. Para a FAO, a preservação também é fundamental para garantir a continuidade do uso destes fármacos na produção animal diante dos desafios futuros para a produção de alimentos de origem animal. A contradição, neste caso, está no fato de que o uso em grande quantidade na produção animal e na saúde humana de alguns antimicrobianos considerados menos importantes, como as tetraciclinas, promove resistências aos criticamente importantes, como as fluorquinolonas.

A dificuldade verificada para a preservação das categorias de antimicrobianos criticamente importantes, especialmente em países em vias de desenvolvimento, ou emergentes como o Brasil, decorre da ineficácia das políticas públicas em garantir melhores condições de educação e de saúde à população, agravado pelo processo de urbanização acelerado nas últimas décadas. Esta ineficácia é refletida na falta de conhecimento da população sobre noções de higiene, uso correto de medicamentos (ECDC, 2012) e da problemática da resistência bacteriana, o que leva à geração de resíduos de fármacos desprezados inadequadamente e das resistências bacterianas disseminadas no ambiente.

Monitoramento deficitário de resíduos em alimentos de origem animal para consumo humano e ausência monitoramento no consumo de antimicrobianos, bem como das resistências bacterianas, agravam o problema.

O segundo paradoxo se caracteriza pelas projeções da FAO quanto a necessidade de incremento na produção de alimentos para atender às demandas futuras considerando a dependência deste modelo produtivo aos antimicrobianos e do avanço da resistência bacteriana. Neste contexto, falam mais alto as vozes que defendem os interesses das indústrias de fármacos, pois, embora estas estejam se afastando das pesquisas para o desenvolvimento de novas moléculas de antimicrobianos, faturam anualmente bilhões de dólares na comercialização destes medicamentos. Os 3 bilhões de dólares gastos no mundo em 1997 pelos sistemas de saúde somente em quinolonas e o 1,5 bilhão de dólares em novembro de 1999 com ciprofloxacina, é apenas uma estimativa em valores econômicos relatada por Picó e Andreu (2007) e que auxilia a descrever este cenário.

O relatório do ECDC (ECDC, 2013b), embora ter apresentado estabilidade no consumo em DDD na Europa não aponta uma estimativa em volume total consumido e deconsidera o crescimento e o envelhecimento da população. O envelhecimento da população, que se caracteriza como uma tendência mundial, amplia a parcela de sujeitos vulneráveis, e portanto, aumenta a necessidade de consumo de antimicrobianos. Nesta perspectiva, é possível argumentar de que o nicho de mercado para esses fármacos se manterá em escala crescente. Assim como se manterá no setor produtivo caso prevaleça esta lógica de produção e de renda *per capita* nos países menos desenvolvidos. O consumo mundial de antimicrobianos, tomando-se como referência o consumo europeu em 2011 de 55.872 toneladas (ESVAC, 2013), dos Estados Unidos de aproximadamente 50 mil toneladas (WANG et al, 2012), e do Brasil, que provavelmente se equiparou ao europeu, e ainda o consumo da China, seguramente ultrapassa 200 mil toneladas anuais.

E, o terceiro paradoxo, relaciona-se aos interesses dos grupos agroindustriais e dos governos de países emergentes em manter a atual matriz produtiva de crescimento econômico, enquanto valores exorbitantes são gastos em tratamento de infecções em pacientes internados e ambulatoriais devido a resistência bacteriana gerada pelo mau uso destes fármacos. Segundo a OMS 50%

dos antimicrobianos são mal utilizados (WHO, 2011). Trata-se da lógica da medicalização e da medicação instituída nos países em desenvolvimento econômico que atendem basicamente aos interesses destes grupos econômicos.

Enquadra-se, também, neste terceiro paradoxo, o jogo protagonizado por alguns países europeus, como Dinamarca, Suécia e Noruega, em relação ao Uso Prudente de antimicrobianos na produção animal para quem, além da preocupação com a qualidade dos alimentos produzidos e consumidos, tem interesses em reservas de cotas no mercado. Estes países, além de usofruirem de elevada renda *per capita* se beneficiam dos subsídios agrícolas fornecidos pela comunidade europeia.

Logo, o modelo de uso de antimicrobianos na produção animal adotado por estes países nórdicos tem limitações em ser seguido em sua íntegra por países como o Brasil, os quais dependem, pela política econômica adotada, do superávit da balança intensiva para atender as políticas sociais, como de distribuição de renda e da necessidade de proteína animal de baixo custo. Conforme o senso do IBGE de 2010, 43% da população brasileira tem renda *per capita* inferior a um salário mínimo.

A relação de poder aquisitivo com o consumo *per capita* de frango é ratificada nos indicadores de 1994 para 1995 quando ocorreu um incremento no consumo de 19,2 para 23,3 kg/hab. Este período foi marcado pela austeridade econômica e queda de renda familiar. Porém, faltam explicações razoáveis do porquê mesmo tendo ocorrido melhorias nos indicadores socioeconômicos nos últimos anos o consumo *per capita* de carne de frango chegou na casa de 47 kg/hab no final de 2012. Pesquisas atualizadas sobre a opinião dos consumidores quanto à preferência pelo consumo da carne de frango facilitaria a releitura do atual panorama de consumo *per capita* de frangos no Brasil.

O cenário de incertezas

Embora os apelos das organizações internacionais para a proteção aos antimicrobianos criticamente importantes começem a surtir efeito por parte de alguns países, como da comunidade europeia, as políticas resultantes do monitoramento têm apresentado algumas limitações. A prova disso é a pouca variação nos índices

de resistência bacteriana verificados nos relatórios de vigilância de resistências (ECDC, 2013) para *E. coli.* Estes resultados, contextualizados com os dados originados nas demais atividades de monitoramento, demonstraram incertezas quanto a origem destas resistências, pois o uso em larga escala na saúde humana e na produção animal de antimicrobianos como as tetraciclinas, e não incluídos na relação dos criticamente importantes, podem influenciar na resistência a outros antimicrobianos, como as quinolonas. Ou seja, embora se conheçam os principais mecanismos de resistência bacteriana, algumas estratégias de resistência, como o sistema SOS, ainda não estão claras, e nem a intensidade com que as resistências se desenvolvem mediante a pressão seletiva de modo que as políticas resultantes do monitoramento possam surtir efeito.

O desconhecimento de mortes humanas decorrentes de bactérias multirresistentes e do consumo de antimicrobianos no setor da saúde humana e na produção animal no Brasil, cria um cenário de incertezas em relação à eficiência das políticas de uso racional de antimicrobianos propostas pelo Ministério da Saúde e do Uso Prudente na produção animal por meio do Ministério da Agricultura.

Nesta sociedade de riscos, dentre as escolhas para se elegerem certezas ou incertezas, como destacado por Guivant (2002), manifestam-se, também, as posturas de pesquisadores, as quais se confundem com interesses, em superestimar dados e informações de modo a promover extrapolações que ampliam o atual cenário de incertezas. Um exemplo é o estudo de Collignon e colaboradores (2013) na Holanda, ao identificarem e associarem mortes humanas causadas por *E. coli* resistentes à cefalosporinas de terceira geração com bactérias de origem aviária. Ao estimar o percentual de 56% encontrado na Holanda aos demais países europeus, e desconsiderar o consumo *per capita* de fran*go,* assim como o consumo de antimicrobianos no setor da produção animal e no da saúde humana, aumentam as incertezas sobre a fidedignidade dos resultados em pesquisas similares que visam promover associações entre os resultados encontrados nos espaço locais com os ampliados. Variações sobre princípios ativos utilizados nos dois setores e aspectos epidemiológicos influenciam nos resultados de modo a inviabilizar extrapolações como as realizadas por Collignon e colaboradores (2013).

A falta de clareza na metodologia de registros de produção de alimentos de origem animal em alguns países europeus, como a Holanda e a Bélgica, dificulta

qualquer vinculação com o volume de antimicrobiano consumido na Europa. Incerto também é em relação à exatidão no volume de antimicrobianos comercializados em alguns países europeus, cujo montante entre 2010 e 2011 foi similar para cada forma de criação. Sabe-se que em criações intensivas, em decorrência do aumento ou da redução na produção, ou mesmo de manifestação de doenças, o volume de fármacos utilizados oscila de um ano para outro.

Os resultados significativos observados para alguns países nórdicos, como Suécia, Dinamarca e Noruega, para as baixas resistências bacterianas em infecções humanas, necessitam ser atribuidos, principalmente, ao alevado poder aquisitivo da população, a qual usufrui de melhores condições de saneamento básico, alimentação, educação e assistência à saúde. Nestas condições, é facilitada a implementação de políticas de Uso Prudente de antimicrobianos no setor da saúde e da produção animal. Também fica a incerteza se o menor consumo *per capita* de frango nestes países influenciou nas resistências em *E. coli* em pacientes humanos, pois embora os casos de *E. coli* resistentes a cefalosporinas de terceira geração apresentaram-se baixos, por volta de 2 a 3% (COLLIGNON, et al, 2013), em relação aos 8% da Alemanha e 7% da Espanha, e que foram similares aos da França (2%), maior produtor e exportador europeu de carne de frango.

Os dados estatísticos discordantes entre FAO, Eurostat e organizações produtivas privadas, como a AVEC, em relação ao volume de produção de alimentos na Europa, impedem uma leitura aprimorada dos resultados das políticas europeias em relação ao cálculo da unidade de correção de população (PCU). Este fato demonstra que em determinadas condições a utilização de um ou de outro dado estatístico pode ser conveniente conforme o propósito.

Se, por sugestão da OIE e da FAO, o Princípio da Precaução necessita ser refutado por inibir a ação e comprometer a atividade produtiva, e diante das limitações na adoção do Uso Prudente no caso brasileiro, ficam dúvidas de qual seria o princípio mais coerente para orientar o modelo produtivo. Neste caso, é incerto se a crítica de Giddens (2010) ao Princípio da Precaução, e se o Princípio da Percentagem sugerido por ele para enfrentar os efeitos das mudanças climáticas poderia atender ao sistema produtivo de alimentos. Ao serem atribuídas percentagens, estas necessariamente deveriam relacionar-se ao estabelecimento de limites de uso de recursos tecnológico. A questão é saber quais limitações seriam

imputadas ao sistema produtivo em cada região quando considerados o uso e a preservação dos recursos naturais e o volume de resíduos produzidos. Outro aspecto diria respeito a percentagem mais coerente a ser atribuída à distribuição dos lucros na cadeia produtiva de frangos e dos mecanismos para reduzir as desigualdades na renda da população brasileira de modo que esta possa fazer escolhas quanto ao consumo produzidos de maneira agroindustrial ou agroecológica. Este últimos significativamente mais caros.

A vinculação das discussões socioambientais às problemática decorrentes do atual modelo produtivo é uma condição indispensável para a busca da propalada sustentabilidade socioambiental.

O cenário de incertezas em relação ao uso de antimicrobianos e seus efeitos se amplia dada a complexidade de fatores envolvidos e dos novos conhecimentos que se somam, bem como das interpretações que são feitas acerca da problemática.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS E ESTRATÉGIAS DE ENFRENTAMENTO

A metáfora de Serres (2000), dos inimigos em conflito brandando seus varapaus sobre a areia movediça, foi oportuna para ilustrar o cenário de uso de antimicrobianos no setor da saúde humana e da produção animal. Considerando os interesses explicitados nos referenciais consultados, esta contenda persistirá enquanto obscuridades, protecionismos, corporativismos, competitividade e incertezas de várias ordens, como as científicas, alicerçarem o atual modelo produtivo de alimentos.

Também foi adequado referenciar o apelo de Jonas (2006) “por outra ética na sociedade tecnológica” e o de Santos (2000) “por uma outra globalização” na tentativa de chamar a atenção para os riscos socioambientais que os interesses individuais e de grupos podem representar, cujas origens, implicações e responsabilidades são de caráter ético e político.

O caráter ético se fundamenta na necessidade de percepção do meio ambiente enquanto um espaço dinâmico e não fragmentado de modo que impreendimentos humanos não o percebam apenas como um espaço para depósito de resíduos. Pois, embora muitas consequências sejam globalizadas, os efeitos negativos, como as resistências bacterianas geradas pelos resíduos de antimicrobianos, sempre serão mais intensos onde estes são produzidos.

Merece ser elogiada a iniciativa de conselhos regionais no setor da saúde humana, como da Região Metropolitana de Curitiba, ao elaborar o projeto de coleta e de destruição de sobras de medicamentos de origem animal e humana. Embora, de imediato, esta iniciativa não rompa com a lógica da medicalização, auxiliará no conhecimento acerca do volume de resíduos produzidos e contribuirá para ações de esclarecimento da população. Trata-se de uma proposta local que contempla sugestões da Organização Mundial da Saúde em relação ao cuidado com os resíduos e que necessita ser implantada em todo o país.

O caráter político se assenta, primeiramente, na crítica em relação à incapacidade de países, como o Brasil, promover investimentos na educação básica. A melhoria na educação necessita ocorrer não apenas para satisfazer aos indicadores socioeconômicos, mas, principalmente, para ampliar o nível de

conhecimento da população e tornar estes saberes relacionáveis entre si, como, por exemplo, de microbiologia com o processo saúde/doença. Conhecimentos sobre resistência bacteriana e o uso correto de antimicrobianos, contribuiria para a formação de consumidores mais esclarecidos e vigilantes. Investimentos mais expressivos na formação profissionalizante, mantida a tendência de crescimento econômico brasileiro, tenderia a melhorar o poder aquisitivo da população e como isto proporcionar maiores opções de escolhas de consumo de alimentos alternativos. Ampliadas as perspectivas de consumo de alimentos agroecológicos, certamente, parte da matriz produtiva voltar-se-ia a este nicho de mercado.

Para o Brasil se consolidar como o principal exportador mundial de carne de frango, necessitará implementar políticas públicas de produção que estimulem a permanência do agricultor na atividade. Será, imprescindível, também, que as empresas voltem a valorizar o pequeno agricultor como fizeram no princípio da implantação dos sistemas de criação integrada no Sul do país. A opção por grandes núcleos produtivos, centralizando a produção em poucas propriedades, fere os princípios de sustentabilidade socioambiental por elas propalados. Necessitará, ainda, de políticas de monitoramento ambiental das resistências bacterianas em decorrência da sobrecarga de dejetos orgânicos que tenderão a aumentar, bem como do monitoramento no setor da saúde humana, cujas políticas em saúde pública deixam a desejar.

Assenta-se, também, na necessidade de investimentos em promoção e prevenção à saúde, para que a antibioticoterapia seja um recurso a ser utilizado, satisfeitos os pré-requesitos de diagnósticos, padrão de antibiograma, prescrição e dispensação de antimicrobianos. Nos cursos da área da saúde humana e da produção animal, a inclusão nos currículos acadêmicos de conhecimentos sobre terapias alternativas para tratamento de infecções, assim como terapias para estimular o sistema imune a produzir defesas contra infecções seria de grande valia.

Com os agricultores, há a necessidade da divulgação de práticas mais coerentes de manipulação dos antimicrobianos e de esclarecimentos sobre as consequências que o uso incorreto pode proporcionar, tanto pelo aspecto toxicológico quanto pela resistência bacteriana.

O tratamento multidisciplinar, com interfaces interdisciplinares, na abordagem da problemática da resistência bacteriana, é fundamental para que as

lacunas na fronteira entre a saúde e a produção animal possam ser preenchidas de modo a facilitar na percepção de risco e com isto reduzir as incertezas.

Diálogos interdisciplinares propiciariam o desenvolvimento de novas ferramentas teóricas e/ou aprimoramento das já existentes para a implementação de políticas de monitoramento de resistências bacterianas no Brasil. Pesquisas e ações interdisciplinares encurtariam distâncias geográficas e tornariam mais dinâmicas as ações concretas, considerando as dimensões continentais do país, como reportado no relatório PREBAF 2008 para justificar a dificuldade de monitoramento no país.

Porém, diante dos desafios para a produção de novos antimicrobianos, há a urgência na retomada das pesquisas pelos principais laboratórios e no desenvolvimento de tecnologias baratas e eficientes para o tratamento de metabólitos em esgoto doméstico e de instituições de saúde.

Neste caso, a hiperespecialização deve ser considerada como necessária para se atingir a este propósito. Aos *experts,* há de se prover as condições necessárias para que produzam conhecimentos e tecnologias para enfrentar os desafios já visualizáveis em um futuro próximo, e aos políticos compete a responsabilidade política (JONAS, 2006) por meio da criação e implementação de políticas para que os produtos destas descobertas, como os medicamentos, sejam de acesso a todos. Também deveriam ser de acesso a todos os resultados de pesquisas realizadas com recursos públicos e publicados em revistas de impacto, indisponíveis gratuitamente. Trata-se da mesma lógica produtivista do mercado imputado ao sistema científico, e que, por vezes, em busca do “impacto”, supervaloriza informações ao promover extrapolações como as de Collignon e colaboradores (2013) em relação às mortes humanas na Europa causadas por *E. coli* de frangos.

Se o Princípio da Precaução deixa a desejar em relação aos propósitos do atual modelo de produção de alimentos, e outro necessite ser adotado, como o do Uso Prudente, e diante das incertezas que se inclinam tanto a favor dos defensores do uso dos antimicrobianos em larga escala, assim como para aqueles que recomendam cautela, o pensamento de Jonas (2006) em relação à profecia do mal precisa ser considerada. Segundo ele, a nova ética que precisa ser construída nesta sociedade tecnológica necessita tanto da representação do mal quanto do

bem e da noção de responsabilidade política, pois os interesses econômicos não podem transformar o espaço da coisa pública num contexto de incertezas.

REFERÊNCIAS

ABREU, D.L.. da C.; FRANCO, R.M.; NASCIMENTO, E.R. DO; PEREIRA, V.L. de A.;ALVES, F.M.X; ALMEIDA J.F.de. Perfil de sensibilidade antimicrobiana e detecção do gene ISS pela reação em cadeia da polimerase na tipificação de *Escherichia coli* patogênica em codornas de corte sob inspeção sanitária. **Pesq. Vet. Bras.** v. 30, n.5, p.406-410, 2010.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Anvisa). **Padronização dos Testes de Sensibilidade a Antimicrobianos por Disco-difusão.** Acessível em http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/manuais/clsi/clsi_OPASM2-A8.pdf. Acesso em: 22/02/12.

AGISAR, Critically important antimicrobials for human medicine –3rd rev. 2012. Disponível em http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77376/ 1/9789241504485_eng.pdf. Acesso em 6 de Dezembro de 2013.

AGRA, H. N. de C. E**. Análise do perfil de resistência e genotipagem da *escherichia coli* na infecção do trato urinário não complicada**. 2007. Dissertação de mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Disponível http://www.lume.ufrgs. br/handle/ 10183/8942. Acesso em 05/05/2012.

ALCÂNTARA, A. C. M. de. **Realização de antibiograma e detecção de genes de resistência pela reação em cadeia da polimerase (PCR) em cepas de *E. coli* isoladas de celulite aviária coletadas de abatedouros frigoríficos do Distrito Federal.** Brasília, 2010. Disponível em http://bdm.bce.unb.br/handle/10483/1809. Acesso em: 18/04/2012.

ALCOFORADO, F. **Globalização e desenvolvimento**. Ed.Nobel, 2006.

AMADEU, A. R. de O. R. M.; SUCUPIRA, J. S.; JESUS, R. M. M. de; ROCHA, M. L. P. Infecções do Trato Urinário: análise da freqüência e do perfil de sensibilidade da *Escherichia coli* como agente causador dessas infecções. **RBAC**, v. 41, n. 4, p.275-277, 2009**.**

ANVISA. Programa nacional de Monitoramento da Prevalência e da Resistência Bacteriana em Frango. Disponível em http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/ Inicio/Alimentos/ Assuntos+de+Interesse/Monitoramento+e+Pesquisa/PREBAF. 2012.

ANDRADE, L. O. M. de; BARRETO, I. C. de H. C. Promoção da Saúde e Cidades/Municípios Saudáveis: propostas de articulação entre saúde e ambiente. In: MINAYO, M. C. de Souza. **Saúde e ambiente sustentável**: estreitando nós. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2002.

AGRA, H. N. de C. E**. Análise do perfil de resistência e genotipagem da *escherichia coli* na infecção do trato urinário não complicada**. 2007. Dissertação de mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Disponível em http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/8942. Acesso em: 05/05/2012.

AQUINO, I.; FERREIRA, A.L.S.; BAPTISTA, A.A.S.; KOBAYASHI, R.K.T. **Análise da susceptibilidade aos antimicrobianos em amostras de *Escherichia coli* isoladas de frangos intensivaizados**. 2007. Disponível em http://www.sbmicrobiologia.org.br/Resumos/1199.PDF. Acesso em: 7/12/2012.

ARCILA, K. A. B**. Caracterización microbiologica de lixiviados de materias primas para la fabricación de un compostaje de material ruminal.** 2010. Trabalho de Especialização em microbiologia industria. Universidade Católica de Manizales. 2010. Disponível em http://repositorio.ucm.edu.co:8080/jspui/bitstream/ 10839/74/1/ Karen%20Adriana%20 Benavides.pdf. Acesso em: 17/11/2012.

ARTENCIO, J. O. **Perfil de resistência a antimicrobianos de amostras de *Escherichia coli* de origem aviária isoladas no Estado do Rio Grande do Sul**. Dissertação do Programa de Pós-graduação de Medicina Veterinária. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2007. Disponível em http://www.lume. ufrgs.br/handle/10183/10843?locale=pt_BR. Acesso em: 11/10/2012.

AYALA, C. O. **Sorologia de antígenos flagelares de amostras de *Escherichia coli* Enteropatogênicas (EPEC) e *E. coli* produtoras de toxina Shiga (STEC) isoladas de diferentes animais e análise comparativa do gene fliC por PCR-PFLP. 2009**. 62 F. Tese (doutorado em Microbiologia). Instituto de Ciências Biomédicas. Universidade de São Paulo, são Paulo, 2009. Disponível em http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis /42/42132/tde-02022010-100052/pt-br.php, acesso em: 16/04/2012.

AVEC- Anual Report 2012. 2013. Disponível em: http://www.avec-poultry.eu/system/files/ archive/new-structure/publicpublications/annual_ reports/AVEC%202013% 20-%20FINAL.pdf Acesso em: 29/11/2013.

AYRES, J. R. de C. M.; FRANÇA JÚNIOR, I.; CALAZANS, G. J.; SALETTI FILHO, H. C. O. **O conceito de vulnerabilidade e as práticas de saúde: novas perspectivas e desafios**. In: CZERESNIA, D. Promoção da Saúde: conceitos, reflexões, tendências. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2009. p.121 a 143.

BAILAC, S.; BARRÓN, D.; SANZ-NEBOT, V.; BARBOSA, J. Determination of fluoroquinolones in chicken tissues by LC-coupled electrospray ionisation and atmospheric pressure chemical ionisation. **J. Sep. Sci**. v.29, n.1, p. 131 – 136, 2006.

BALL, P. Quinolone generations: natural history or natural selection? **Journal of antimicrobial Chemotherapy**. v.46, v.1, p. 17-24, 2000.

BASTOS, P. A. M. B. **Sobrevivência de Escherichia coli O157:H7 em iogurtes**, 2009. Universidade Federal Fluminense. Tese de doutorado em Higiene Veterinária e Processamento Tecnológico de Produtos de Origem Animal. Disponível em www.uff.br/higiene_veterinaria/teses/Paula_Aparecida.pdf. Acesso em: 19/04/ 2012.

BATES, J. M; RAFFI, H. M.; PRASADAN K.; MASCARENHAS R.; KASZIK Z.; MAEDA N.; HULTGREN, S. J.; KUMAR, S. Tamm-Horsfall protein knockout mice are

more prone to urinary tract infection. Kidney Internactional, v. 65, n.3, p. 791-797, 2004.

BECK U. **Sociedade de risco**: rumo a uma outra modernidade. Tradução: Sebastião Nascimento. Ed: 34. São Paulo. 2010. 367p. Título original: Risikogesellschaft: auf dem Weg in eine andere Moderne.

____. **Modernização reflexiva**: Política, Tradição e Estética na ordem social moderna. São Paulo: Editora da Universidade Estadual Paulista, 1997.

BELUSSO D.; HESPANHOL, A. N. A evolução da avicultura industrial brasileira e seus Efeitos territoriais**. Revista Percurso**. Maringá, v. 2, n. 1, p. 25-51, 2010.

BISELLI, P. E. **Risco Ambiental Gerado Pelo Uso De Antibióticos Em Unidade De Saúde:** estudo de caso da concentração ambiental prevista. Dissertação de Mestrado. Universidade Positivo, Curitiba, 2011, 107 pag. Disponível em http://servicos2.up.com.br/AplPublicacoes/Arquivos/Disserta%c3%a7%c3%a 3o%20Patricia%20Eduarda%20Biselli.pdf. Acesso em: 02/12/2011.

BLANCO, J. E., BLANCO, M; MORA, A. e BLANCO, J. Prevalence of Bacterial Resistance to Quinolones and Other Antimicrobials among Avian *Escherichia coli* Strains Isolated from Septicemic and Healthy Chickens in Spain. **Journal of Clinical Microbiology,** v.35, n.8, p. 2184–2185, 199.

BLANCO, J.E, BLANCO, M; MORA, A, JANSEN, W.H, GARCÍA, V, VÁZQUEZ, M.L; BLANCO, J. Serotypes of Escherichia coli isolated from septicaemic chickens in Galicia (northwest Spain). **Vet. Microbiol**. v.61, n.3, p**.** 229–235, 1998.

BOGAARD, A. E. V. D.; LONDON, N.; DRIESSEN, C.; STOBBERINGH, E. E. Antibiotic resistance of faecal *Escherichia coli* poultry, poultry farmers and poultry slaughterers. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. v. 47, p.763-771, 2001.

BOSI, de A. P - **História das relações de trabalho na cadeia produtiva avícola no Brasil (1970-2010)**.2012. Disponível em www.revistas2.uepg.br/index.php/rhr/article/view/3016. Acesso em: 06/10/2012.

BRAOIOS, A.; TURATTI, T. F.; MEREDIJA, L. C. S.; CAMPOS, T. R. S.; DENADAI, F. H. M. Infecções do trato urinário em pacientes não hospitalizados: etiologia e adrão de resistência aos antimicrobianos**. Bras Patol Med Lab**, v. 45, n. 6, p. 449-456, 2009.

BRYAN, A; SHAPIR, N; SADOWSKY, MJ. Frequency and distribution of tetracycline resistance genes in genetically diverse, nonselected, and nonclinical Escherichia coli strains isolated from diverse human and animal sources. **Appl Environ Microbiol.** v.70, n.4, p.2503-2507, 2004.

BRAIOS A.; TURATTI, T. F.; MEREDIJA, L. C. S; CAMPOS, T. R. S; DENADAI, F. H. M.. Infecções do trato urinário em pacientes não hospitalizados: etiologia e padrão de resistência aos antimicrobianos. **Bras Patol Med Lab,** v. 45, n. 6, p. 449-456, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia**. Classificação de risco dos agentes biológicos** / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2006. 36 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos). Disponível em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/06_1156_M.pdf. Acesso em: 06/11/2012.

BRITO, B. G. de. **Fatores de virulência de *escherichia coli* de origem aviária – APEC.** Disponível em http://www.cnpsa.embrapa.br/sgc/sgc_ publicacoes/anais9000_ brito .pdf Acesso em: 17/04/2012.

BRITO, B. G. de; TAMEHIRO, C. Y.; GUIMARÃES,I. G.; VIDOTTO, M. C. Celulite em codornas (*cotumix cotumix japônica*) causada por *E. coli*: fatores de virulência, sensibilidade e perfil de resistência antimicrobiana. **Semina: Ci, Agrárias**, Londrina. v.21, n.1, p.27-32, 2000.

BUCHHOLZ, U.; BERNARD, H.; WERBER, D.; BÖHMER, M. M.; REMSCHMIDT, C.; WILKING, H.; DELERÉ, Y.; HEIDEN, M. an D; ADLHOCH, C; DREESMAN, J.; EHLERS, J.; ETHELBERG, S.; FABER, M.; FRANK, C; FRICKE, G; GREINER, M.;, HÖHLE, M.; IVARSSON, S.; JARK, U; KIRCHNER, M. J. K., KRAUSE, G., LUBER, P; ROSNER, B.; STARK, K.; KÜHNE, M. German Outbreak of *Escherichia coli* O104:H4 Associated with Sprouts. **The new england journal *of* medicine. november**, v. 365, n.19, p.10-19, 2011.

BUNDESMINISTERIUM FUR GESUNDTHEIT. **Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie**. Berlin, 2011. Disponível em: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/ dateien/Publikationen/Gesundheit/Broschueren/Deutsche_Antibiotika_Resistenzstrat egie_DART_110331.pdf. Acesso em: 27/11/2011.

CAMARGO, I. L. B. da C.; **Diagnóstico bacteriológico das infecções do trato urinário:** uma revisão técnica. 2001. Disponível em: http://www.fmrp.usp.br/ revista/ 2001/vol34n1/diagnostico_bacteriologico.pdf. Acesso em: 18/02/2012.

CATTOIR, V.; POIREL, L.; ROTIMI, V.; SOUSSY, C.J.; NORDMANN, P. Multiplex PCR for detection of plasmid-mediated quinolone resistance qnr genes in ESBL-producing enterobacterial isolates. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.60, n.2, p.394-397,2007.

CANAL, N. **Caracterização de resistências a antimicrobianos e diversidade genética em *Escherichia coli* isolada de amostra de água da Lagoa dos Patos, RS. 2010.** Dissertação apresentada no Programa de Mestrado em Microbiologia Agríicola e do Ambiente. PUC, RS. 98 p.

CARDOSO, A.L.S.P.; TESSARI, E.N.C.; CASTRO, A.G.M; ZANATTA, G.F. Avaliação da susceptibilidade a antimicrobianos de cepas de *Escherichia coli* de origem aviária. **Arq. Inst. Biol**., São Paulo, v.69, n.2, p.1-5, 2002.

CARVALHO, C., da C. S; SOUZA, C. de F.; TINOCO, I. de F. F.; VIEIRA, M. de F. A.; M ENEGALI, I.; SANTOS, C. R. dos. Condições ergonômicas dos trabalhadores em galpões de frangos de corte durante a fase de aquecimento**. Rev. bras. eng. agríc. ambient. [online].**, v.16, n.11, p. 1243-1251, 2012

CASTELLS, M. **A sociedade em rede.** 6ª ed. São Paulo: Paz e Terra, 1999.

CAVASSIM, A. Z. **Efeito da levofloxacina na cicatrização do tendão de Aquiles de ratos:** análise tensiométrica e da deposição do colágeno. Curitiba, 2011. 75 f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica. Área de Concentração: Nutrição e Cicatrização em Cirurgia. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. http://dspace.c3sl.ufpr.br: 8080/dspace/ bitstream /handle/1884/25721/UFPR%20-%20Vinicious%20-%207811-8503.pdf?sequence=1. Acesso em: 04/01/2013.

CHEN, T; YUAN, J; FENG, X; WEI, H; HUA, W. Effects of Enrofloxacin on the human intestinal microbiota in vitro. **International Journal of Antimicrobial Agents**. v.22, n.5, p. 567-571, 2011.

CLERMONT, O., BONACORSI S., e BINGEN, E. Rapid and Simple Determination of the *Escherichia coli* Phylogenetic Group. **Applied and environmental microbiology**, v. 66, n.10, p. 4555–4558, 2000.

CLSI. **Performance Standards for Antimicrobial Disk and Diluition Susceptibility Tests for Bacteria Isolated from Animals; approved Standard-Third Edition**. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940, West Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA, v.28, n.8, p.2-11, 2008.

CLSI. **Performance Standarsds for Antimicrobial Suceptibily Testing Twenty-First information Suplement**. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940, West Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania, v.31. n. 1. 2011.

CMC- Camara **Municipal de Curitiba. Projeto prevê coleta de remédios vencidos em farmácias. 2011. Disponível em**
https://www.cmc.pr.gov.br/ass_det.php?not=16995. Acesso em 10 Jul 2013.

CNPC- Conselho Nacional de Pecuária de Corte. **Diretrizes para a Harmonização de Programas Nacionais de Monitoramento e Vigilância em Resistência Antimicrobiana**. Código Sanitário de animais Terrestres. Resistência Antimicrobiana. 2008. Disponível em http://www.rr-africa.oie.int/docspdf/en/Codes/codigo/24.pdf Acesso em: 05/11/2012.

COLLIGNO, N .P; ARESTRUP, F.M; IRWIN, R; MCEWEN, S **.** Human Deaths and Third-Generation Cephalosporin use in Poultry, Europe. **Emerging Infectious Diseases.** v. 19, n. 8, p,1339-1340, 2013.

CONSEA**. A Segurança Alimentar e Nutricional e o Direito Humano à Alimentação Adequada no Brasil. 2010. Disponível em** http://www2.planalto.gov.br/consea/biblioteca/publicacoes/a-seguranca-alimentar-e-nutricional-e-o-direito-humano-a-alimentacao-adequada-no-brasil. Acesso em: 08/07/ 2013.

CONSIDERA, C. M.; SOUSA, E. L. L.; BRACALE, G. **Âncora verde: o papel da agricultura no ajuste econômico.** SEAE, Brasília, Distrito Federal, 2002

CORREIA,C; COSTA, E; PERES; A; ALVES; M; POMBO, G; ESTEVINHO, L. Etiologia das infecções do tracto urinário e sua Susceptibilidade aos Antimicrobianos. **Acta Med Port,** v.20, p. 543-549, 2007.

COSTA, P. M. da; NUNES, T; VAZ-PIRES, P. e BERNARDO, F. Reprodutibilidade e especificidade dos métodos de detecção de *Escherichia coli* em águas e lamas colhidas em estações de tratamento de águas residuais. **RPCV.** v.101, 559-560, p. 283-290, 2006.

COSTA, M. M. da*;* DRESCHER, G.; MABONI, F.; WEBER, S.; BOTTON, S. de A.; VAINSTEIN, M. H; SCHRANK, I. S.; VARGAS, A. C. de. Fatores de virulência e resistência aos antimicrobianos de Escherichia coli isoladas do trato urinário de suínos do Sul do Brasil. **Braz. J. Microbiol. [online].**, v.39, n.4, p. 741-743, 2008.

COSTA, M.M. da; MABONI, F;, WEBER, S.S.; FERRONATO, A.I; SCHRANK, I.S; VARGAS, A.P.C. de . **Patotipos de *Escherichia coli* na suinocultura e suas implicações ambientais e na resistência aos antimicrobianos**. 2009. Disponível em http://www.biologico.sp.gov.br/docs/arq/v76_3/costa.pdf. Acesso em: 20/04/ 2012.

COUTO, L. D. A justiça como equidade de John Rawls e o reconhecimento pelo STF brasileiro da união homoafetiva como união estável. Itaca. **Revista de Pós-Graduação em Filosofia.** UFRJ. n.21, 213-230, 2012.

DALLA COSTA, A., e SHIMA, W. ECONOMIA E TECNOLOGIA: Tecnologia e competitividade do trabalho na avicultura brasileira**. Economia & Tecnologia** - Ano 03, v. 8, 2007.

DARWIN, C. A **Origem das Espécies.** 2003. Trad. Joaquim da Mesquita Paul, Ed. Lello & Irmão, http://coral.ufsm.br/ppgppc/images/PDF/darwin_a_ origem das especies %20livro.pdf. Acesso em: 05/04/2013.

DAVIS, R e BRYSON H. Levofloxacin. **Drugs**. v. 47, n.4, p. 677-700, 1994.

DHEILLY, A; BOUDER, A; Le DEVENDEC, L; HELLARD, G, KEMPF, I. Clinical and microbial efficacy of antimicrobial treatments of experimental avian colibacillosis. **Veterinary Micorbiology**, v.149, n.3/4, p. 422-429, 2011.

DONNE S. M. **Infecções causadas por Escherichia coli e outros bacilos entéricos gram-negativos.** Medicina net. 2012. Disponível em http://www.medicinanet. com.br/ conteudos/acp-medicine/4663/

infeCIoes_causadas_ por_ escherichia_coli_ e_ outros_ bacilos_entericos_ gram_negativos_%E2%80%93_michael_s_donne.htm. Acesso em: 20/04/2012.

DRLICA K. The mutant selection window and antimicrobial resistance. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy,** v.52, n.1, p. 11–17, 2003.

DUFOUR-ZAVALA, L. Laboratory manual for the isolation, identification, and characterization of avian pathogens. 5a ed. Published by the American association of avian pathologists. Georgia. 2008.

DZIVA, F.; STEVENS, S. M. P. Colibacillosis in poultry: unravelling the molecular basis of virulence of avian pathogenic Escherichia coli in their natural hosts. **Avian Pathology**, v.37, n.4, p. 355-366, 2008.

EBRAHIM, G. J., Bacterial resistance to antimicrobials. **Journal of Tropical Pediatrics**, v. 56, n. 3, 2010.

ECDC**. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2009**. 2010. Disponível em: www.ecdc.europa.eu. Acesso em: 20/10/2013.

ECDC**. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2010**. 2011. Disponível em: www.ecdc.europa.eu. Acesso em: 20/10/2013.

ECDC**. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011**. 2012. Disponível em www.ecdc.europa.eu. Acesso em: 20/10/2013.

ECDC**. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012**. 2013. Disponível em www.ecdc.europa.eu. Acesso: em 25/11/2013.

ECDC**. Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2010**. 2013. Disponível em: www.ecdc.europa.eu. Acesso em: 25/11/2013.b.

EFSA. Report from the Task Force on Zoonoses Data Collection including guidance for harmonized monitoring and reporting of antimicrobial resistance in commensal *Escherichia coli* and *EnterocoCIus* spp. from food animals. **The EFSA journal.** v.141. p.1-44, 2008.

EFSA e ECDC. The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in the European Union in 2009**. EFSA Journal.** v.9, n.7, p.2154, p.1-321, 2011

EFSA. **Antimicrobial Resistance**. European Food Safety Authority. 2013. Disponível em http://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/amr.htm. Acesso em: 03/11/2013.

ESVAC- **Sales of veterinary antimicrobial agents in 19 EU/EEA countries in 2010.** 2012. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_ library/Report/2012/10/WC500133532.pdf. Acesso em: 12/11/2013.

ESVAC- **Sales of veterinary antimicrobial agents in 25 EU/EEA countries in 2011.** 2013. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000302.jsp. Acesso em: 12/11/2013.

ENDIMIANI, A.; PATEL, G.; HUJER, K. M.; SWAMINATHAN, M.; PEREZ, F.; RICE, L. B.; JACOBS, M. R.; BONOMO, R. A.. *In Vitro* Activity of Fosfomycin against *bla*KPC-Containing *Klebsiella pneumoniae* Isolates, Including Those Nonsusceptible to Tigecycline and/or Colistin. **Rev Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.54, n.1, p. 526–529, 2010.

ESPARIS, C. M.; TEIXEIRA, L. M.; IRINO, K.; GIL, P. F.; ALMEIDA, M. M.T. B.; LOPES, G. S.; BRAVO, V. L. R.; PACHECO, R. S.; REGUA-MANGIA, A. H. Aspectos biológicos e moleculares de amostras uropatogênicas de *Escherichia coli* isoladas na Cidade do Rio de Janeiro**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.** v. 39, n.6, p.573-576, 2006.

ESPÍNDOLA, C. J. **Trajetórias do progresso técnico na cadeia produtiva de carne de frango do Brasil.** Geosul, Florianópolis, v. 27, n. 53, p. 89-113, 2012

ESVAC. **Sales of veterinary antimicrobial agents in 19 EU/EEA countries in 2010**. Europecan Medicines Agency. 2012. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/10/WC500133532.pdf. Acesso em 31/10/2013,

ESVAC. **Sales of veterinary antimicrobial agents in 25 EU/EEA countries in 2011**. Europecan Medicines Agency. 2013. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/10/WC500152311.pdf. Acesso em 10/12/2013.

EUROPEAN COMMISSION. **Communication from the Commission to the European Parliament and the Council Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance.** Disponível http://ec.europa.eu/dgs/health_consumer/docs/communication_amr_2011_748_en.pdf Acesso em: 24/06/2013.

EUROSTAT. Agriculture, forestry and fishery statistics 2013. 2013. Disponível http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home. Acesso em 25/11/2013.

EWERS, C.; BETHE, A.; SEMMLER, T.; GUENTER, S.; WIELER, L.H. Extended-spectrum lactamase-producing and *AmpC*-producing *Escherichia coli* from livestock and companion animals, and their putative impact on public helth: a global perspective. **Clinical Microbiology and Infection**. v.18, n.7, p.646:655, 2012.

FAO. How to Feed the World in 2050. Disponível em http://www.fao.org/fileadmin/templates/wsfs/docs/expert_paper/How_to_Feed_the_World_in_2050.pdf. Acesso em 11/12/2013, 2009.

FERNANDES, F C e FURLANETO, A. RISCOS BIOLÓGICOS EM AVIÁRIOS. **Rev**. **Bras. Med. Trab**., Belo Horizonte. v. 2, n. 2. p. 140-152, 2004.

FIGUEIREDO, A. S. M. **Belactamases de espectro alargado em *Escherichia coii* e *Klebsiella pneumoniae* isoladas de águas marinhas.** Dissertação. Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto 2001. Disponível em http://repositorio-aberto.up.pt/ bitstream/10216/63968/1/95017_FFM_FIG_TM_01_P.pdf. Acesso em: 20/11/ 2012.

FIOL, F. de S. D, LOPES, L. C, TOLEDO M. I. de e BARBERATO, S. **Perfil de prescrições e uso de antibióticos em infecções comunitárias.** 2010, Disponível http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v43n1/a15v43n1.pdf. Acesso em: 27/11/2011.

FLEMING, A. On the Antibacterial Action of Cultures of a Penicillium, with Special Reference to their Use in the Isolation of B. influenzæ, **Br J Exp Pathol**. v.10, n 3, p. 226–236, 1929.

FLORIANI, D. **Conhecimento, meio ambiente & globalização**. Curitiba: Juruá, 2008.

FRANK, C.; WERBER, D.; CRAMER, J.P; ASKAR, M; FABER, M.; BERNARD, H.; FRUTH, A; PRAGER, R.; SPODE, A.; WADL, M.; ZOUFALY, A.; JORDAN, S.; KEMPER, M.J; FOLLIN, P.; MÜLLER, L.; KING, LA.; ROSNER, B.; BUCHHOLZ, U.; STARK, K.; KRAUSE, G. Profile of Shiga-Toxin–Producing *Escherichia coli* O104:H4 Outbreak in Germany**. The England Journal of medicine**. v.365, n.19, p.1771-1780, 2011.

FRAYSSINET, F. **Primeiro mapa de resistência a antibióticos**. 2011. Disponível em: http://envolverde.com.br/saude/pesquisa/primeiro-mapa-de-resistencia-a-antibioticos-2/. Acesso em: 15/03/2013.

GARCIA, M.A; SOLANS, C.; HERNANDEZ, E.; PUIG, M.; BREGARTE, M.A.. Simultaneous determination of enrofloxacin and its primary metabolite, ciprofloxacin in chicken tissues. **Cromatographia.** v.54, n.3/4, p.191-194, 2001.

GARCIA, M.A.; SOLANS, C.; CALVO, A.; HERNANDEZ, E.; REY, R.; BREGANTE, M.A.; PUIG, M. Determination of Enrofloxacin and its primary metabolite, Ciprofloxacin, in pig tissues. Application to residue studies. **Biomedical Chromatography.** v.19, n.1. p.27-31, 2005.

GASPAR, M. D. da R., BUSATO C.R., SEVERO E. Prevalência de infecções hospitalares em um hospital geral de alta complexidade no município de Ponta Grossa. Maringá, v. 34, n. 1, p. 23-29, 2012.

GERMANO, P. M. L. **Higiene e vigilância sanitária de alimentos:** qualidade das matérias-primas, doenças transmitidas por alimentos, treinamento re recursos humanos. Barueri, SP: Manole, 2011.

GIBBS, S.G; GREEN, C.F; TARWATER, P.M, MOTA, L.C; MENA K.D, SCARPINO, P.V. Isolation of Antibiotic-Resistant Bacteria from the Air Plume Downwind of a Swine Confined or Concentrated Animal Feeding Operation. **Environ Health Perspect**. v.114, n.7, p. 1032-1037, 2006.

GIDDENS, A. **Modernidade e identidade**. Rio de Janeiro: Jorge Zahar, 2002.

_____. **A política da mudança climática.** Rio de Janeiro: Zahar, 2010.

GILBERT, C. **O fim dos riscos**? In: Desenvolvimento e Meio ambiente: riscos coletivos- ambiente e saúde. Curitiba, Ed. UFPR, n. 5, 2002.

GIUFRÈ, M.; GRAZIANI, C.; ACIOGLI, M.; LUZZI, I.; BUSANI, L.; CERQUETTI, M. *Escherichia coli* of human and avian origin: detection of clonal groups associated with fluorquinolone and multidrug resistance in italy. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. v.67, n.4, p. 860-867, 2012.

GOULD, D. Causes, prevention and treatment of Escherichia coli infection. **Nursing Standard**, v. 24, n. 31. p. 50- 56, 2010.

GREGOVA, G.; KMETOVA, M; KMET, V; VENGLOVSKY, J; FEHER, A. Antibiotic resistance of Escherichia coli isolated from a poultry slaughterhouse. **Annals of Agricultural and Environmental Medicine,** v. 19, n. 1, p.75-77. 2012.

GUASTALLI, E. A. L. **Estudo dos fatores de virulência, sorogrupos, patogenicidade e susceptibilidade antimicrobiana das cepas de *Escherichia coli* isoladas de pintainhas de reposição de postura.** Jaboticabal, 2010. Disponível em http://javali.fcav.unesp.br/sgcd/Home/download/pgtrabs/micro/m/83721.pdf. Acesso em: 10/12/2012.

GUERRA, B.; JUNKER, E.; SCHROETER, A.; MALORNY, B; LEHMANN, S; HELMUTH, R. Phenotypic and genotypic characterization of antimicrobial resistance in German *Escherichia coli* isolates from cattle, swine and poultry . **J. Antimicrob. Chemother.** v.52, n.3, p.489-492. 2003.

GUERREIRO, L. S. F. **Influência do uso de enrofloxacina no aparecimento de resistência às quinolonas mediada por plasmídeos em Escherichia coli de vitelos.** 2012. Dissertação de Mestrado. Universidade Técnica de Lisboa, Faculdade de Medicina Veterinária, Lisboa. Disponível em https://www.repository.utl.pt/handle/10400.5/4589. Acesso 10/12/2012.

GUIMARÃES, D. O., MOMESSO, L. da S. e PUPO, M. T. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes**. Quim. Nova**, v. 33, n. 3, p.667-679, 2010.

GUIVANT, J. S. **Riscos alimentares**: novos desafios para a sociologia ambiental e a teoria social. In: Desenvolvimento e Meio ambiente: riscos coletivos- ambiente e saúde. Curitiba, Ed. UFPR, n. 5, 2002.

HAMMERUM, A.M; HEUER, O. E. Human Health Hazards from Antimicrobial-Resistant *Escherichia coli* of Animal Origin. **Clin Infect Dis**. v.48, n.7, p.916-921. 2009.

HARITOVA, A.; URUMOVA, V.; LUTIKANOV, M; PETROV, V.; LASHEV, L. Pharmacokinetic-pharmacodynamic indices of enrofloxacin in Escherichia coli O78/H12 infected chickens. **Food and Chemical Toxicology**. v.49, p.1530–1536, 2011.

HIATH, M. **Terra dos homens, terra da fome:** ensaio relacionando a obra de Josué de Castro com a assimétrica geopolítica da carne. XIX encontro nacional de geografia agrária, São Paulo, 2009, pp. 1-18. Disponível em http://www.geografia.fflch.usp.br/inferior/laboratorios/agraria/Anais%20XIXENGA/artigos/Hiath_M.pdf. Acesso em: 05/07/2013.

HOGAN, D. J. (Org.). **Dinâmica populacional e mudança ambiental**: cenários para o desenvolvimento brasileiro. Campinas: Nepo/Unicamp, 2007.

HOGAN, D. J.; MARANDOLA JR., E. (Orgs.). **População e Mudança Climática**:dimensões humanas das mudanças ambientais globais. Campinas: Nepo/UNFPA, 2009.

INSTITUTO BRASILEIRO DE DEFESA DO CONSUMIDOR-IDEC. **Produto Seguro, produção obscura**. Revista 151. Fev. 2011. 2011. Disponível l em: http://www.idec.org.br/em-acao/revista/151/materia/produto-seguro-produco-obscura Acesso em: 15/02/2012.

INFARMED. **Decreto-Lei n.º 151/2005, de 30 de Agosto** Transpõe para a ordem jurídica interna a Directiva n.º 90/167/CEE, do Conselho, de 26 de Março, que estabelece o regime jurídico do fabrico, colocação no mercado e utilização de alimentos medicamentosos para animais. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_IV/083-E_DL_151_2005_VF.pdf. Acesso em 02/11/2013

JACOBY G. A. Mechanisms of resistance to quinolones. **Clinical Infection Dis**. v.15, n.41, p.120-126, 2005.

JACOBY, G.; CATTOIR, V.; HOOPER, D.; MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, L.; NORDMANN, P.; PASCUAL, A.; POIREL, L.; WANG, M.*qnr* Gene Nomenclature**. Antimicrob Agents Chemother.** v.52, n.7, p. 2297–2299. 2008

JAKOBSEN. L.; CATTOIR, V.; JENSEN, K.S.; HAMMERUM, A.M.; NORDMANN, P.; FRIMODT-MØLLER, N. Impact of low-level fluoroquinolone resistance genes qnrA1, qnrB19 and qnrS1 on ciprofloxacin treatment of isogenic Escherichia coli strains in a murine urinary tract infection model. **J Antimicrob Chemother**; v.67, n.10, p. 2438–2444, 2012.

JANßEN T.; SCHWARZ C.; PREIKSCHAT, P.; VOSS M.; PHILIPP H.-C. **e** WIELER L.H. Virulence-associated genes in avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC) isolated from internal organs of poultry having died from colibacillosis. **International Journal of Medical Microbiology**, v. 291, n. 5, p. 371-378, 2001.

JEONG, Y.-W.; KIM, T.-E.; KIM, J.-H. e KWO, H.-J.. Pathotyping avian pathogenic *Escherichia coli* strains in Korea. **Journal of Veterinary Science**. v. 13, n.2. p.145–152, 2012.

JIANG, H.X.; LÜ, D.H.; CHEN, Z.L; WANG, X.M; CHEN, J.R; LIU, Y.H; LIAO, X.P; LIU, J.H; ZENG, Z.L.High prevalence and widespread distribution of multi-resistant Escherichia coli isolates in pigs and poultry in China. **The veterinary journal** [1090-0233] Jiang, Hong-Xia, v.187, n.1, p. 99 -103, 2011.

JONAS, H. **O princípio da responsabilidade**: ensaio de uma ética para a civilização tecnológica.Rio de Janeiro: contraponto, 2006.

JOHSON R. J. Virulence Factors in Escherichia coli Urinary Tract Infection. **Clinical microbiology reviews**, v.4, n.1, p. 80-128, 1991.

JOHNSON, J.R.; SANNES, M. R.; CROY, C.; JOHNSTON, B; CLABOTS, C; KUSKOWSKI, M.A.; BENDER, J.; SMITH, K.E.; WINOKUR, P.L.; Belongia E.A. Antimicrobial Drug–Resistant *Escherichia coli* from Humans and Poultry Products, Minnesota and Wisconsin, 2002–2004. **Emerging Infectious Diseases**, v. 13, n.6, p.838-846, 2007.

JOHNSON, L. Emergence of Fluoroquinolone Resistance in Outpatient Urinary *Escherichia coli* Isolates. **The American Journal of Medicine**. v.121, n.10, p.876-884, 2008.

JUPIASSU, H. O espírito interdisciplinar. **Cad. EBAPE.BR**., v.4, n.3, p. 01-09, 2006.

KARLOWSKY, J.A; KELLY L.J; THORNSBERRY, C; JONES, M.E; SAHM D.F. Antimicrobial Resistance among Urinary Tract Infection Isolates of *Escherichia coli* from Female Outpatients in the United States. **Antimicrob. Agents Chemother**. v. 46, n. 8, p.2540-2545, 2002

KASHANIAN, J.; HAKIMIAN, P; BLUTE, M. Jr; WONG, J; KHANNA, H; WISE, G; SHABSIGH, R. Nitrofurantoin: the return of an old friend in the wake of growing resistance. **BJU International**. v.102, n.11, p.1634–1637, 2008.

KATZUNG, B. **Farmacologia**: básica e clinica. Rio de Janeiro: Koogan, 2006

KENNEDY G. **Nitrofuranos em avicultura**. IV Simpósio Brasil Sul de avicultura. 08 a 10 de abril de 2003- Chapecó, SC-Brasil, Disponível em http://www.cnpsa.embrapa.br/sgc/sgc_publicacoes/anais0304_bsa_kennedy.pdf. Acesso em: 26/12/2012.

KIM, B-S.; KIM, J. N.; YOON, S-H; CHUN, J; CERNIGLIA, C.E. Impact of enrofloxacin on the human intestinal microbiota revealed by comparative molecular analysis. **Anaerobe.** v.18, n.3, p. 310-320, 2012.

KLEPEIS, P.; TURNER, B. L. Integrated land history and global change science: the example of the Southern YucataHn Peninsular Region Project. **Land Use Policy**, v. 18, p. 27-39, 2001.

KNÖBL, T; MORENO, A.M; PAIXÃO, R; GOMES, T.A; VIEIRA M.A, da SILVA LEITE D; BLANCO, J.E; FERREIRA AJ. Prevalence of avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC) clone harboring *sfa* gene in Brazil. **Scientific World Journa**l. 2012, 2012-437342. 2012.

KOBAYASHI, C. C. B. A. Resistência antimicrobiana associada em isolados clínicos de *EnterocoClus* spp. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** v.44, n.3, p.344-348, 2011.

KORB A.; GELLER B. M. **O conhecimento como fator determinante para o enfrentamento dos problemas ambientais e de saúde. 2009.** Disponível **em:** http://www.pucpr.br/eventos /educere/educere2009/anais/pdf/3029_1500.pdf. Acesso em: 01/05/2010.

KÜMMERER, K. Antibiotics in the aquatic environment – A review – Part I. **Chemosphere,** v.75, n.4, p.417-434. 2009.

_____, Antibiotics in the aquatic environment – A review – Part II. **chemosphere**, v.75, n.4, p.435-441, 2008.

LACEN/SC**. Manual de orientações para coleta, preparo e transporte de material biológico.** 2008. Disponível em **h**ttp://lacen.saude.sc.gov.br/arquivos/MCT01.pdf**.** Acesso em: 08/07/2012.

LANE, C.A M.; LOCKATELL, V.; MONTEROSSO, G; LAMPHIER, D.; WEINERT, J;HEBEL, J. R; JOHNSON, D. E.; MOBLEY, .H. L. T Role of Motility in the Colonization of Uropathogenic *Escherichia coli* in the Urinary Tract. . **Infection and immunity**, v.73, n.11, p. 7644–7656, 2005.

LEITE, A. B.; LIMA, A. R. V.; BARROS, H. C. S; . LEITE, R. B; ARAÚJO, I C; TADEO, M. I.V.N; LÓPEZ, A. M. Q. Freqüência de bactérias gram-negativas em uroculturas de pacientes ambulatoriais, do sistema único de saúde (SUS) de maceió (AL), e sua sensibilidade a antibióticos. **RBAC**, v. 41, n.1, p.15-20, 2009.

LEFF, E. **Epistemologia Ambiental**. São Paulo: Cortez. 4. ed., 2007.

LIMA, J. S; MOREIRA, J. C.; JACOB, S. C.; ARAÚJO; A. J.; SOARES, M. O.; KUBOTA, A. H.; MONASSA, M. C; AMARAL, A. M., MARKOWITZ, S. **Riscos coletivos e impacto do uso de agrotóxicos sobre a saúde humana e ambiental: um estudo piloto de saúde ocupacional.** In: Desenvolvimento e Meio ambiente: riscos coletivos- ambiente e saúde. Curitiba, Ed. UFPR, n. 5, 2002.

LINDGREN P. K.; KARLSSON A.; DIARMAID H. Mutation Rate and Evolution of Fluoroquinolone Resistance in *Escherichia coli* Isolates from Patients with Urinary Tract Infections. **Antimicrob. Agents Chemother**. v. 47, n. 10, p. 3222-3232, 2003.

LINDER, S W.; VEACH, B.T.; YAN, S.S, A. FERNÁNDEZ, H.; PINEIRO, S. A., AHN, Y.; CERNIGLIA, C. E. In vitro enrofloxacin binding in human fecal slurries. **Regulatory Toxicology and Pharmacology.** v.62, n.1, p. 74–84. 2012.

LOLO, M.; PEDREIRA, S.; MIRANDA, J. M.; VA´ZQUEZ, B. I.; FRANCO, C. M.; CEPEDA. A.; FENTE, C.. Effect of cooking on enrofloxacin residues in chicken tissue. **Food Additives and Contaminants.** v. 23, n.10, p. 988–993, 2006.

LOPEZ H. S.; OLVERA L. G. Problemática del uso de enrofloxacina en la avicultura en México. **Vet. Méx**., v.31, n.2, 2000.

MA, J.; ZENG, Z.; CHEN, Z.; XU, X.; WANG, X.; DENG, Y.; LÜ, D.; HUANG, L.; ZHANG, Y.; LIU, J; WANG, M. High Prevalence of Plasmid-Mediated Quinolone Resistance Determinants *qnr, aac(6_)-Ib-cr, and qepA* among Ceftiofur-Resistant Enterobacteriaceae Isolates from Companion and Food-Producing Animals. **Antimicrob. Agents Chemother**. v.53, n. 2, p. 519-524, 2009.

MACHADO, N. J. **Educação**: projetos e valores. São Paulo: Escrituras, 2000.

MAGALHÃES, H.M. **Farmacologia Veterinária**. Guaíba, RS: Agropecuária, 1999

MAGALHÃES, V. D.; FERREIRA, J. C.; BARELLI, C.; DARINI. A. L. C. Eletroforese em campo pulsante em bacteriologia – uma revisão técnica. **Rev Inst Adolfo Lutz**, v.64, n.2, p. 155-161, 2005.

MAGIORAKOS, A. P; SRINIVASAN, A.; CAREY, R. B.; CARMELI, Y.; FALAGAS, M. E.; GISKE, C. G; HARBARTH, S.; HINDLER, J. F.; KAHLMETER G.; OLSSON-LILJEQUIST, B.; PATERSON, D. L.; RICE, L. B.; STELLING, J.; STRUELENS, M. J.; VATOPOULOS, A., WEBER, J. T. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. **European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 18, n.3, p. 268–281, 2011.

MANGES, A.R; JOHNSON, J.R. Food-Borne Origins of *Escherichia coli* Causing Extraintestinal Infections. **Clinical Infectious Diseases**. v.55, n.5, p.712-719, 2012.

MAPA. 2010. Ministério da Agricultura Pecuária e abastecimento. Manual Veterinário de Colheita e Envio de Amostras**.** Disponível em http://bvs1.panaftosa. org.br/local/File/textoc/SerManTec13.pdf. Acesso em 6 de Dezembro de 2013.

MEHNERT-KAY, S. Diagnosis and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections**. Am Fam Physician.** v. 72, n.3, p. 451-456, 2005.

MARSHALL, B. M.;. LEVY, S. B**.** Food animals and anticmicrobials: impacts ond human health. **Clin. Microbiol. Rev**., v.24, n.4, p.718, 2011.

MARANDOLA JR., E. Tangenciando a vulnerabilidade. In: HOGAN, D. J.;MARANDOLA JR., E. (Orgs.). **População e Mudança Climática**: dimensões humanas das mudanças ambientais globais. Campinas: Nepo/UNFPA, 2009.

MCIARTNEY, E. **O banimento de antibióticos promotores de crescimento na ue – implicações globais para a nutrição animal.** IX SIMPÓSIO BRASIL SUL DE AVICULTURA. 2008, Chapecó, SC, Brasil. Disponível em http://www.cnpsa.embrapa.br/sgc/sgc_publicacoes/publicacao_ h2h5x9v. pdf# page=11. Acesso em: 04/04/2013.

MENEZES K. M. P da. Avaliação da resistência da *Escherichia coli* frente a Ciprofloxacina em uroculturas de três laboratórios clínicos de Aracaju-SE. **RBAC,** v. 41, n.3, p.239-242, 2009.

MENG, P; FEHRE, K; BLACKY, A;, DE BRUIN; J.S; ADLASSNIG, K.P; Qre: prototype for localized up-to-date antibiotic resistance information. **Proceedings of the e Health**. OCG;. v. 10, n.11, p. 145-150; Austria, 2012.

MILES T. D; MCLAUGHLIN, W; BROWN**.** Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolates from broiler chickens and humans. **BMC Vet Res**. v.2, n.7, 2006.

MINARINI, L. A. da R. **Estudo dos mecanismos de resistências as quinolonas em enterobactérias isoladas de alguns Estados Brasileiros**. 2008. Tese de doutorado apresentado no Programa de Pós-graduação em Biociências Aplicadas à Farmacologia. Universidade de São Paulo. Disponível em http://www.teses.usp.br/teses /disponiveis/60/60135/tde-01042009-103754/pt-br.php. Acesso em: 15/10/2012.

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. **Alimentação:** aditivos proibidos. 2011. Disponível em: http://www.agricultura.gov.br/arq editor/file/Alimenta%C3%A7%C3%A3o%20Animal/Aditivos%20proibidos%20na%20 alimenta%C3%A7%C3%A3o%20animal%20atualizada%20Portal%20MAPA%20dez %202011.pdf. Acesso em: 14/03/2012.

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO – MAPA. **Manual Veterinário de Colheita e Envio de Amostras**. 2010**.** Disponível: http://bvs1.panaftosa.org.br/local/ file/textoc/SerManTec13-cap3-aves.pdf. Acesso em: 08/07/2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE DE PORTUGAL. **Aspectos toxicológicos dos nitrofuranos e eventuais riscos para a saúde humana**, 2003. Disponível em http://www.dgs.pt/upload/ membro.id/ficheiros/i005642.pdf. Acesso em: 26/12/2012.

MITIHELL, J.M.; GRIFFITHS, M.W.; MCEWENS, S.A; MCNAB, W.B; IEE L. Antimicrobial drug residues in milk and meat causeas, concerns prevalence, regulations, testx and test performance. **Journal of food protection**. v.61, n.6, p.742-756, 1998.

MOREIRA M. A. S.; . RODRIGUES, P. P.C.F; TOMAZ, R. S.; MORAES, C. A. de. Multidrug efflux systems in *Escherichia coli* and *Enterobacter cloacae* obtained from wholesome broiler carcasses. **Braz. J. Microbiol. [online].**, v.40, n.2, p. 241-247, 2009.

MOREIRA, A. **Sem subsídio, franceses enfrentam concorrência dos frangos brasileiros.** 2013. Disponível em http://www.avisite.com.br/clipping/imprimir.php?codclipping=21460. Acesso em 10/01/2014.

MORIN, E. **A cabeça bem-feita**: repensar a reforma, reformar o pensamento. 8ª Ed. Trad. Eloá Jacobina, Rio de Janeiro: Bertrando Brasil, 2003, 128 p.

MOTTA, F.A. **Avaliação de métodos moleculares de tipagem de isolados nosocomiais de Pseudomonas aeruginosa carbapenem resistente**. Curitiba, 2006. 96 folhas. Mestrado em Ciências da Saúde – Centro de Ciências Biológicas, Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Disponível em http://www.biblioteca.pucpr. br/ tede/tde_arquivos/12/TDE-2009-04-22T155619Z-1114/Publico/Fabio.pdf. Acesso em: 05/02/2013.

NARCISO, A.R. da C. **Mecanismos de resistência à fosfomicina em bactéria uropatogênica.** 2011. Dissertação de Mestrado. Disponível em http://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/6223/1/ulfc092771_tm_ana_narciso.pdf. Acesso em: 26/10/2012.

NATARO, J. P.; KAPER J. B. Diarrheagenic *Escherichia coli.* **Clinical Microbiology Reviews,** v.11, n.1, p. 142–201, 1998.

NAVARRO, Z. Desenvolvimento rural no Brasil: os limites do passado e os caminhos do future. **Estudos avançados**, v.15, n.43, 2001.

NETO, J. A. D; MARTINS, A. C. P.; SILVA, L. D. M. da; TIRABOSCHI, R. B.; DOMINGOS, A. L. A.; COLOGNA, A. J.; PASCHOALIN, E. L.; TUCII JR, S. Community acquired urinary tract Infection: etiology and bacterial susceptibility. **Acta Cirurgica Brasileira.** v.18, n.5, p.33-35, 2003.

NEVES, P. R**.** Multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa: an endemic problem in Brazil. **J. Bras. Patol. Med. Lab**. v. 47 n. 4, p.409-420, 2011.

NOBRE, C. A. Improving the sustainability of the living earth (the challenges for the next decade of igbp science). DINIZ, E. M. (Ed.) **Um Diálogo Interdisciplinar sobre Mudanças Globais**. Instituto de estudos Avançados da Universidade de São Paulo. 37 Disponível em: http://www.iea.usp.br/textos/relatorio2confregmudanca globaisal. pdf. Acesso: 25/05/2011.

NOGUEIRA K.da. S; HIGUTI I. H, do.; NASCIMENTO A.J; TERASAWA L. B de.; MATOS A.P,; COGO, L. L e DALLA COSTA L. M.. OCIurrence of extended-spectrum beta-lactamases in Enterobacteriaceae isolated from hospitalized patients in Curitiba, southern Brazil. **Braz J Infect Dis**. v.10, n.6, p.390-955, 2006.

NOGUEIRA, K da S. **Prevalência e caracterização molecular de Beta-Lactamases de espectro ampliado (ESBL) em enterobactérias isoladas no Hospital de Clínicas de Curitiba**. Tese do Programa de Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal do Paraná. 2011. Disponível em http://dspace.c3sl.ufpr.br/dspace/handle/1884/26032. Acesso em 20/12/2012.

NODARI, R. O. **Pertinência da Ciência Precaucionária na identificação dos riscos associados aos produtos das novas tecnologias**. Disponível em http://www.ghente.org/etica/principio_da_precaucao.pdf. Acesso em: 21/06/2013.

OLIVEIRA, S. J**. Guia bacteriológico prático:** microbiologia veterinária. Canoas: Ed. ULBRA, 2000.

OMS- Organização Mundial da Saúde. **A crescente ameaça da resistência antimicrobiana.** Opções de ação. 2012. Disponível em http://apps.who.int/iris/ bitstream/10665/75389/3/OMS_IER_PSP_2012.2_por.pdf. Acesso em: 14/06/2013.

OSTROM, E. **El gobierno de los bienes comunes**: La evolucion de lãs instituciones de aCIion coletiva. México: Ed: CRIM. Fondo de Cultura Economica, 2000.

OVERDEVEST, I.; WILLEMSEN, I.; RIJNSBURGER, M.; EUSTACE, A.; HAWKEY, L.X.; HECK, P.M.; SAVELKOUL, P.; VANDENBROUCKE-GRAULS, C.; ZWALUW, K. V. D.; HUIJSDENS, X.; KLUYTMANS, J. Extended-spectrum β-lactamases genes of *Escherichia coli* in chicken meat and humans, the Netherlands. **Emerging Infectious Diseases.** v.17, n.7, p.1216-1222, 2011.

OZAWA, M.; HARADA K.; KOJIMA, A.; ASAI, T.; SAMESHIMA, T. Antimicrobial Susceptibilities, Serogroups, and Molecular haracterization of Avian Pathogenic *Escherichia coli* Isolates in Japan. **Avian Disease**. v.52, n.3, p.391-398, 2008.

PALHARES, J. C. P. **NOVO DESAFIO PARA AVICULTURA**: a inserção das questões ambientais nos modelos produtivos brasileiros. 2010. Disponivel em http://ag20.cnptia.embrapa.br/Repositorio/novo_desafio_avicultura_insercao_questo es_ambientais_modelos_produtivos_brasileiros_000fze4zrvy02wx5ok0cpoo6aw2rb1 ui.pdf. Acesso em: 20/11/2012.

PALOU, J et al. Etiología y sensibilidad de los uropatógenos identificados en infeCIiones urinarias bajas no complicadas de la mujer (Estudio ARESC): implicaciones en la terapia empírica. **Medicina Clinica**, v.136, n.1, p.1-7, 2011.

PEREIRA, A. M. P. T. **Determinação de resíduos de fluoroquinolonas em amostras de tecido muscular de frangos e respectivo impacto na saúde humana.** Dissertação apresentada à Faculdade de Saúde Pública de Coimbra. Coimbra, 2009. Disponível http://estudogeral.sib.uc.pt/jspui/bitstream/10316/13478/1/DETERMINA%C3%87%C 3%83O%20DE%20RES%C3%8DDUOS%20DE%20FLUOROQUINOLONAS%20EM %20AMOSTRAS%20DE%20TECIDO%20MUSCULAR%20DE%20FRANGOS%20E %20RESPECTI.pdf. Acesso em: 25/11/2011.

PEREIRA, A.S.; ANDRADE, S.S; MONTEIRO, J; SADER, H.S; PIGNATARI, A.C; GALES, A.C. Evaluation of the Susceptibility Profiles, Genetic Similarity and Presence of *qnr* Gene in *Escherichia coli* Resistant to Ciprofloxacin Isolated in Brazilian Hospitals. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases,** v.11, n.1, p.40-43, 2007.

PEREIRA-MAIA E. C.; SILVA, P. P.; ALMEIDA, W. B. de; SANTOS, H. F. dos; B. L. M.; RUGGIERO, R.; GUERRA, W. Tetraciclinas e glicilciclinas: uma visão geral, **Quim. Nova,** v. 33, n. 3, p.700-706, 2010.

PERCI, R. D., P**lasmídeos bacterianos,** 1994. Disponível em http://revistas.unipar.br/akropolis/article/view/1606/1388. Acesso em: 20/10/2012

PERSOONS, D.; DEWULF, J.; SMET, A; HERMAN, L.; HEYNDRICKX, M.; MARTEL, A; CATRY, B; BUTAYE, P; HAESEBROUCK, F. . Antimicrobial use in Bergian broiler production. **Preventive Veterinary Medicine.** v.105, n.4, p. 320-325, 2012.

PIATTI R.M.; BALDASSI L. **PREVALÊNCIA DE *Escherichia coli* O78**:k80 na microbiota de aves da região Oeste do Estado de São Paulo, 2007. Disponível em http://www.biologico.sp.gov.br/docs/arq/v74_4/piatti.pdf . Acesso em: 17/04/2012.

PICÓ, Y. e ANDREU, V. Fluorquinolones in soil- risks and challenges., **Anal Bional Chem,** v.387, n.4, p. 1287-1299, 2007.

PINTO, P. S. de A; NERO, L. A.; GERMANO, M. I. S.; GERMANO, P. M. L. **Qualidade do queijo.** In: GERMANO, Pedro Manuel Leal. **Higiene e vigilância sanitária de alimentos:** qualidade das matérias-primas, doenças transmitidas por alimentos, treinamento re recursos humanos. Barueri, SP: Manole, 2011.

POIREL L, RODRIGUEZ-MARTINEZ J.M., MAMMERI H, LIARD A., NORDMANN P. Origin of Plasmid-Mediated Quinolone Resistance Determinant Qnr. **Antimicrobial agents and chemotherapy,** v.49, n.8. p. 3523–3525, 2005.

POIREL, L.; CATTOIR, V; NORDMANN, P. Plasmid-mediaded quinolone resistance; interactions between human, animal and envioronmental ecologies. **Frontiers in microbiology**. v.3, n.24, p.1-7, 2012.

PORTO, M. F. de S e PIVETTA F. **Por uma promoção da saúde emancipatória em territórios urbanos vulneráveis.** In: CZERESNIA, D. Promoção da Saúde: conceitos, reflexões, tendências. 2. Ed. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2009. p. 207 a 229.

POSSAMAI, M. H. P. **Análise da Variabilidade Genética de Linhagens de Galinhas Caipiras Brasileiras.** 2011. 63 f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal –Área: Produção Animal) – Universidade do Estado de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Lages, 2011.

RAYNAUT, C.; LANA, P. C.; ZANONI, M. Pesquisa e formação na área do meio ambiente e desenvolvimento: novos quadros de pensamento, novas formas de avaliação. **Desenvolvimento e Meio Ambiente**, n. 1, p. 71-81, 2000.

REGITANO, J.B; LEAL, R.M.P. Comportamento e impacto ambiental de antibióticos usados na produção animal brasileira. **Revista Brasileira de Ciência do Solo.** v.34, p.601-616, 2010.

REYES-HERRERA, I.; SCHNEIDER, M.J.; BLORE, P.J. DONOGHUE, D. J. The relationship between blood and muscle samples to monitor for residues of the antibiotic enrofloxacin in chickens**. Poultry Science.** v.90, n.2, p.481–485, 2011.

RIBEIRO, E. C. C.; LUZ A. C. da. **PERFIL MICROBIOLÓGICO DE PACIENTES AMBULATORIAIS COM INFECÇÃO URINÁRIA** . Ano 01 - Nº. 01 - São Luís/MA – Maio de 2011. Disponível em http://revistas.florence.edu.br/images/ stories/artigos /edicao3/perfil.pdf. Acesso em: 12 Dez 2012.

ROBICSEK, A., JACOBY, G.A. e HOOPER, D.C. The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone Resistance. **Lancet Infect Dis**; v.6, n.10, p.629–640, 2006.

ROCHA, J. L.; TUON, F. F. ; JOHNSON, J. R. Sex, drugs, bugs, and age: rational selection of impirical therapy for outpatient urinary tract infection in na era of extensive Antimicrobial resistance. **Braz. J. Infect. Dis**. V. 16, n. 2, p.115-121, 2012.

RODRÍGUEZ-MARTÍNEZ, J.M; CANO, M.E; VELASCO, C; MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, L; PASCUAL, A. **Plasmid-mediated quinolone resistance: an updat.** Journal of Infection and Chemotherapy, v. 17, n. 2, p 149-182, 2011.

ROSTAGNO, M. H. **Impacto da restrição de antimicrobianos na indústria avícola.** Anais do XII Simpósio Brasil Sul de Avicultura. 05 a 07 de abril de 2011. Disponível em http://www.alice.cnptia.embrapa.br/bitstream/doc/902049/1/brasilsul deavicultura.pdf. Acesso em: 09/04/2013.

RUIZ, J; PONS, M. J; GOMES, C. Transferable mechanisms of quinolone resistance. **International Journal of Antimicrobial Agents**. v.40, n:3, p.196-203, 2012.

RUIZ, E; SÁENZ, Y; ZARAZAGA, M; ROCHA-GRACIA, R; MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, L; ARLET, G; TORRES, C.qnr, aac(6′)-Ib-cr and qepA genes in Escherichia coli and Klebsiella spp.:genetic environments and plasmid and chromosomal location. **J Antimicrob Chemothe**r, v. 67, n.4, p. 886- 897, 2012.

RUIZ, J. Mechanisms of resistance to quinolones**:** target alterations, decreased aCIumulation and DNA gyrase protection. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy,** v. 51,n.5, p.1109–1117, 2003.

RURALBR. **Carne suína é a mais produzida no mundo há mais de três décadas, afirma USDA**. 2012. Disponível em http://pecuaria.ruralbr.com.br/noticia/2012/ 02/carne-suina-e-a-mais-produzida-no-mundo-ha-mais-de-tres-decadas-afirma-usda-3661042.html. Acesso em: 17/04/2013.

SACHS, I.. **Rumo à ecossocioeconomia**: teoria e prática do desenvolvimento [Org. Paulo Freire Vieira]. São Paulo: Cortez, 2007.

SÁENZ Y.; ZARAZAGA, M.; BRIÑAS, L.; RUIZ-LARREA, F.; TORRES, C.Mutations in gyrA and parC genes in nalidixic acid-resistant Escherichia coli strains from food

products, humans and animals. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.51, n.4, p. 1001–1005, 2003.

SALLE, F. de O. **Utilização de inteligência artificial (redes neurais artificiais) para a classificação da resistência a antimicrobiano e do comportamento bioquímico de amostra de *Escherichia coli* isoladas de frangos corte**. 2009. Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias. Tese de Doutorado. Disponível http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/ handle/10183 /17454/000718079. pdf?sequence= 1. Acesso em: 13/12/2012.

SANDEGREN, L; LINDQVIST, A; KAHLMETER, G; ANDERSSON, D.I. Nitrofurantoin resistance mechanism and fitness cost in *Escherichia coli*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy, v.** 62, n.3, p.495–503, 2008.

SANDRINI, C. N. M. ***Escherichia coli* verotoxigênica**: isolamento e prevalência em 60 propriedades de bovinos de leite da região de Pelotas, RS, Brasil, 2007. Disponível em http://www.scielo.br/pdf/cr/v37n1/a28v37n1.pdf. Acesso em: 19/04/ 2012.

SANTOS, M. **Por uma outra globalização**: do pensamento único á consciência universal. 4ª ed. Rio de Janeiro: Record, 2000.

SANTOS, S.R.S.R.; BERSANI-AMADO, C.A.B.; CAPARROZ-ASSEF, S.M. Infecções urinárias. **Arq. Ciencias Saúde Unipar.** v. 3, n.1, p. 43-50, 1999.

SAPKOTA et al.Antibiotic resistance genes in multidrug-resistant EnterocoClus spp. and StreptocoClus spp. recovered from the indoor air of a large-scale swine-feeding operation. **Lett Appl Microbiol.**, v.43, n.5, p.534-540, 2006.

SASSEN, S. **Sociologia da globalização**. Trad. Ronaldo Cataldo Costa. Ed: Artmed, Porto Alegre, 2010.

SCHWARZ, S. e CHASLUS-DANCLA, E.Use of antimicrobials in veterinary medicine and mechanisms of resistance© INRA, EDP Sciences, **Vet. Res**. v.32, n 3-4, p. 201–225 201, 2001.

SESA. **Informe Epidemiologico CIEVS: Paraná**. Semana epidemiológica 20-Elaborado em 21/05/2013. Disponível em http://www.sesa.pr.gov.br/arquivos /File/ /Informe20.pdf. Acesso em: 10/06/2013.

SHAH P. M. Ciprofloxacin**. International Journal of Antimicrobial Agents**. v.1, n.2-3, p.75-96, 1991.

SHEERIN, N. S. Urinary tract infection. **Medicine**, v.39, n.7, p.384-389, 2011.

SHEPS, J.A. e LING, V. Preface: the concept and consequences of multidrug resistance. **Pflugers Arch Eur J Physiol.** v. 453, p.545–553, 2007.

SILVA A. L. G. da. **Saúde e Vigilância Ambiental**: um tema em construção. 2003.. Disponível em http://iah.iec.pa.gov.br/iah/fulltext/pc/portal/ess/ v12n4/pdf/v12n 4a02. pdf. Acesso em: 25/10/2011.

SILVA, I.M.M; EVÊNCIO-NETO, J.; SILVA, R.M.; LUCENA-SILVA, N.; MAGALHÃES, J.; BALIZA, M. Caracterização genotípica dos isolados de *Escherichia coli* provenientes de frangos de corte. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec. [online].**, v.63, n.2, p. 333-339, 2011.a.

SILVA, F.M; CARMO, M.S; SILBERT, S; GALES, A.C. SPM-1-producing Pseudomonas aeruginosa: analysis of the ancestor relationship using multilocus sequence typing, pulsed-field gel electrophoresis, and automated ribotyping. **Microb Drug Resist.** v.17, n 2, p.215-20, 2011.b.

SILVA, R. G. da. **Farmacocinética e determinação de resíduos de enrofloxacina e seu metabólitio em tecidos de frangos**. 2004. Tese de doutorado do Programa de Pós-graduação em Quimica Analítica da Universidade Estadual de Campinas. 2004. Disponível em http://biq.iqm.unicamp.br/arquivos/teses/vtls000321877.pdf. Acesso em: 16/04/2013.

SILVA, J.MB da; HOLLENBACH, C.B**.** Fluoroquinolonas X resistência bacteriana na medicina veterinária. **Arq. Inst. Biol**., São Paulo, v.77, n.2, p.363-369, 2010.

SILVA. JR. S. M. **Caracterização de *Escherichia coli* uropatogênicas isoladas de crianças com infecção urinária.** Masthers Thesis (Biotecnology)-Instituto de Ciências Biomédicas. Universidade de São Paulo. 2012. Disponível em www.teses.usp.br/teses/...05072012.../SilvioMarcianoSilvaJunior. Acesso em: 15/10/12.

SILVA , K. C.; LINCOPAN , N. Epidemiologia das betalactamases de espectro estendido no Brasil: impacto clínico e implicações para o agronegócio**. J Bras Patol Med Lab.** v. 48 , n. 2, p. 91-99, 2012.

SINDIAVIPAR. Sindicato das Indústrias de Produtos Avícolas do Estado do Paraná. Disponível em http://www.sindiavipar.com.br/index.php. Acesso em 19 fev 2013.

SEIFFERT, N. F. **Planejamento Da Atividade Avícola Visando Qualidade Ambiental.** Anais do Simpósio sobre Resíduos da Produção Avícola, 2000. Disponível em http://docsagencia.cnptia.embrapa.br/suino/anais/ anais65.pdf. Acesso em: 20/11/2012.

SOARES, L. A.; NISHI, C. Y. M.; WAGNER, H. L. Isolamento das bactérias causadoras de infecções urinárias e seu perfil de resistência aos antimicrobianos. **Rev Bras Med Fam e Com.** Rio de Janeiro, v.2, n. 6, 2006.

SOUFI, L; ABBASSI MS; SÁENZ Y; VINUÉ L; SOMALO S; ZARAZAGA M; ABBAS A; DBAYA R; KHANFIR L; BEN HASSEN A; HAMMAMI S; TORRES C. Prevalence and diversity of integrons and associated resistance genes in Escherichia coli isolates from poultry meat in Tunisia. **Foodborne Pathog Dis**; v.6.n.9, p.1067-1073, 2009.

SOUZA, G.C. **Detecção de betalactamases de espectro expandido (ESBL) em cepas de coliformes isoladas de carne de frango comercializada na cidade de Fortaleza, Ceará. Dissertação de mestrado do curso de Tecnologia de Alimentos**. Universidade Federal do Ceará, 2007. Disponível em http://www.ppgcta.ufc.br/germanasouza.pdf. Acesso em: 10/12/2012.

SPÍŽEK, J; NOVOTNÁ, J; REZANKA, T; DEMAIN, A.L. Do we need new antibiotics? The search for new targets and new Compounds. **Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology.**, v. 37, n. 12, p. 1241-1248, 2010.

SMITH J. L. , DRUM D. J. V. , DAI Y. , KIM J. M. , SANCHEZ S. , MAURER J. J. , HOFACRE C. L., LEE M. D. Impact of Antimicrobial Usage on Antimicrobial Resistance in Commensal *Escherichia coli* Strains Colonizing Broiler Chickens. **Appl Environ Microbiol.** v.73, n.5, p. 1404–1414, 2007.

STEIN, G e FUNFSTUCK, R. Medikamentose Therapie Von Harnwegsinfekten. **Der Internist**, v. 49, n.6, p.747-755, 2008.

STEFFEN, M. Respostas públicas, sucesso e fracasso no gerenciamento de riscos. In: **Desenvolvimento e Meio ambiente: riscos coletivos- ambiente e saúde**. Curitiba, Ed. UFPR, n. 5, 2002.

SUMIT, S; SINGH, R; SINGH, S. P.. Antibiotic resistance profile of *Escherichia coli* isolates from Colibacillosis in and around Pantnagar, India. **Vet World.** v.5, n.7, p. 405-408, 2012.

TARREGA, M. C. V. B., ARAÚJO, I. V. de; NAVES JUNIOR, J. R. O PRINCÍPIO DA PRECAUÇÃO E SUA APLICABILIDADE. **R. Fac. Dir. UFG**, v. 32, n. 2, p. 185-195, 2008.

TIU- **Tribunal de Contas da União**. Disponível em http://portal2.TIu.gov.br/portal/page/portal/TIUimprensa/noticias/detalhes_ noticias? noticia=4708964, 2013. Acesso em: 10/07/2013.

TENOVER, F .C; ARBEIT, R. D; GOERING, R. V; MICKELSEN, P.A; MURRAY, B. E; PERSING, D. H; SWAMINATHAN, B. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by*Pulsed-Field Gel Electrophoresis*: criteria for bacterial strain typing. **J Clin Microbiol**; v. 33, n. 9, p. 2233-2239, 1995.

THIESEN, J. da S. A Interdisciplinaridade como um movimento articulador no processo ensino-aprendizagem.. **Rev. Bras. Educ**. v.13, n.39, RJ, 2008

TIBA, M. R.; NOGUEIRA, G.P.; LEITE, D. da S. Estudo dos fatores de virulência associados à formação de biofilme e agrupamento filogenético em *Escherichia coli* isoladas de pacientes com cistite. **Rev. Soc. Bras. Med**. Trop. v.42, n.1 Uberaba, 2009.

TORTORA, G. J; FUNKE, B. R; CASE, C. L.**Microbiologia.** 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2000.

TOLLEFSON, L., KARP, B.E.,. Human health impact from antimicrobial use in food animals. **Médecine et Maladies Infectieuses,** v.34, n.11, p.514-521, 2004.

UBABEF- **Associação Brasileira de Avicultura.** Disponível em: http://www.ubabef.com.br/publicacoes. Acesso em: 11/12/2013. 2013.

UBABEF- **Associação Brasileira de Avicultura. Norma Técnica de Produção Integrada de Frango** / Coordenadores Ariel Antônio Mendes e Ibiara Correia de Lima Almeida Paz. – São Paulo : União Brasileira de Avicultura, 2009 64 p.

UEDA, J; TAVERNARO, R; MAROSTEGA, V; PAVAN, W. Impacto ambiental do descarte de fármacos e estudo da conscientização da população a respeito do problema**. Revista Ciências do Ambiente On-Line**, v. 5, n. 1, 2009.

WANG, H.; MCENTIRE, J.C.; ZHANG, L.; LI e DOYLE, M. The transfer of antibiotic resistance from food to humans: facts, implications and future directions**. Rev. sci. tech. Off. int. Epiz**., v.31, n.1, p. 249-260, 2012.

WARREN, R. E. Imported chicken meat as a potential source of quinolone-resistant *Escherichia coli* producing extended-spectrum b-lactamases in the UK. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. v. 61, n.3, p. 504–508. Jan. 2008.

WARREN R.E.A, ENSOR V.M.B, O'NEILL P.A, BUTLER V.A, TAYLOR J.A, NYE K.C, HARVEY M.C, LIVERMORE D.M.d, WOODFORD N.d & HAWKEY P.M.B.B. Imported chicken meat as a potential source of quinolone-resistant Escherichia coli producing extended-spectrum β-lactamases in the UK. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy.** v.61, n.3, p. 504-508, 2008.

WASSERRAB, J. **Subsídios europeus afetam a produção agrícola nos países pobres,** 2011. Disponível em http://www.noticiasagricolas.com.br/noticias/agronegocio/102288-subsidios-europeus-afetam-a-producao-agricola-nos-paises-pobres.html#.UtLZ_55dXX4. Acesso em 12/12/2013.

WASTESON Y. **Zoonotic *Escherichia coli*.** 2001. Disponível em http://www.biomed central.com/content/pdf/1751-0147-43-S1-S79.pdf. Acesso em 12/06/2012.

WEISS, J; GIBIS, M.; SCHUH, V.; SALMINEN, H. Advances in ingredient and processing systems for meat and meat products. **Meat Science,** v.86, n.1,p. 196–213, 2010.

WEBOMETRICS. Ranking web Universities. Disponível em http://www.webometrics.info/en/world?page=1. Acesso em 10 Jul. 2013.

WHITE, D. G. ; PIDDOCK, L. J. V. ; MAURER, J. J. ; ZHAO, S ; RICII, V; THAYER, S. G. Characterization of Fluoroquinolone Resistance among Veterinary Isolates of Avian *Escherichia coli.* **Antimicrob Agents Chemother**. v. 44, n. 10, p. 2897–2899, 2000

WHO. Race againststime to develop new antibiotics. Bulletin of the World Health Organization, 2011. Disponível em; http://www.who.int/bulletin/volumes/89/2/11-030211/en/ Acesso em: 05/10/2013

WHO. Anti-Microbial Resistance. Disponível em http://www.who.int/trade/glossary/story004/en/ , Acesso em: 13/04/2013.a

WHO. Foreign Policy and Health Security. Disponível em http://www.who.int/trade/glossary/story030/en/index.html Acesso em 27/10/2013.b

WHO. Race against time to develop new antibiotics. Bulletin of the World Health Organization. News Bull World Health Organ 2011; p. 89:88–89, 2011.

Strategic and Technical Advisory Group (STAG) on antimicrobial resistance. Disnponível http://www.who.int/drugresistance/stag/en/index.html. Acesso em 6 de Dezembro de 2013.

WINN, J. **KONEMAN:** diagnostico microbiológico**.** Trad. Eiler Tristsch Toros. Rio de Janeiro: Koogan, 2010.

WITTE W. International dissemination of antibiotic resistant strains of bacterial pathogens. **Elsevier. Infection, Genetics and Evolution.** v.4, n.3, p. 187–191, 2004.

WU S; DALSGAARD, A., HAMMERUM A.M, PORSBO L.J, JENSEN L. B . Prevalence and characterization of plasmids carrying sulfonamide resistance genes among *Escherichia coli* from pigs, pig carcasses and human. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v.52, n. 47, p.1-7, July 2010.

VAN DEN BOGAARD, A. E.; LONDON N.; DRIESSEN, C.; STOBBERINGH, E.E. Antibiotic resistance of faecal *Escherichia coli* poultry, poultry farmers and poultry slaughterers. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. v.47, n.6, p.763-771. 2001.

VEYRET Y. **Os riscos:** o homem como agressor e vítima do meio ambiente. Tradução: Dilson Ferreira da Cruz. Ed: Contexto. 1ª ed., 1ª reimpressão. São Paulo. 2007. 319p. Título original: Les risques.

VIEIRA, T. S. W. J, et al. Detecção de resíduos de antibióticos em amostras de leite pasteurizado do Estado do Paraná, Brasil. **Semina: ciências agrárias.** Londrina. v. n.2, p.791-796, 2012.

YAMANE, K; WACHINO, J; SUZUKI, S., YOSHICHIKA. Plasmid-Mediated *qepA* Gene among *Escherichia coli* Clinical Isolates from Japan. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 52, n. 4, p. 1564–1566, 2008.

YANG. H**.** Characterization of Multiple-Antimicrobial-Resistant *Escherichia Coli* Isolates from Diseased Chickens and Swine in China. **Journal. Clin.Microbiol.** v.42, n.8, p. 3483-3489, 2004.

YUAN L., LIU J.H., HU G.Z; PAN Y.S, LIU Z.M, MO J.; WEI Y.J. Molecular characterization of extended-spectrum β-lactamase-producing Escherichia coli isolates from chickens in Henan Province, China. **Journal Med Microbiol**. v.58, n.11, p.1449-1453, 2009.

YU, Z; MICHEL J. F.; HANSEN, ; WITTUM, T.; MORRISON, M. Development and Application of Real-Time PCR Assays for Quantification of Genes Encoding Tetracycline Resistance. **Applied and environmental microbiology**, v. 71, n. 11, p. 6926–6933, 2005.

YANG H, CHEN S., WHITE D.G. , ZHAO S., MCDERMOTT P, WALKER R, MENG J. Characterization of Multiple-Antimicrobial-Resistant *Escherichia coli* Isolates from Diseased Chickens and Swine in China. **Clin. Microbiol.** August, v. 42, n. 8, p**.** 3483-3489, 2004.

ZAKERI, A.; KASHEFI, P.. Antimicrobial susceptibilities of avian Escherichia coli isolates in Tabriz, Iran. **African Journal of Biotechnology**. v.11, n.19, p.4467-4470, 2012.

ZANATTA, G.F.; KANASHIRO, A.M.I.; CASTRO, A.G.M.; CARDOSO A.L.S.P.; ESSARI, E.N.C.; PULICI, S.C.P. Sucetibilidade de amostras de Escherichia coli de origem aviária a antimicrobianos. **Arq. Inst. Biol**., São Paulo, v.71, n.3, p.283-286, 2004.

ZANI, A**. Fundamentação científica versus Princípio da precaução. Eis a questão! 2010. Disponível em** http://www.aviculturaindustrial.com.br/noticia/ fundamentacao-cientifica-versus-principio-da-precaucao-eis-a-questao-por-ariovaldo-zani/2010082408 4942_E_401. Acesso em: 14/06/2013.

ZANI. A. **O mito da resistência dos aditivos alimentares**. Disponível em http://revistadinheirorural.terra.com.br/secao/artigo/o-mito-da-resistencia-dos-aditivos-alimentares. 2012. Acesso em: 21/06/2013.

ZANONI, M. A construção de um curso de pós-graduação interdisciplinar em meio ambiente e desenvolvimento: princípios teóricos e metodológicos. RAYNAUT,C. (Org.) **Desenvolvimento e Meio Ambiente**: em busca da interdisciplinaridade. Curitiba: Ed. UFPR, 2002.

ZANONI, M; PIVOT, A; VARGAS, M.; RAYNAUT, C; LESCURE, JP; QUENSIERE, J. La Recherche en environnement: à propos de quelques pratiques interdisciplinaires. Atelier de Campinas (Brésil). **Natures, Sciences, Sociétés**. Elsevier, v. 6, n. 1, p.50-57, 1998

ZANUSSO, J T.L; e DIONELLO, N J. L. PRODUÇÃO AVÍCOLA ALTERNATIVA - ANÁLISE DOS FATORES QUALITATIVOS DA CARNE DE FRANGOS DE CORTE TIPO CAIPIRA. **Revista. bras. Agrociência**, v. 9, n. 3, p. 191-194, 2003

ZIEBERT, R. A., SHIKIDA, P. F. A**.** Avicultura e Produção Integrada Em Santa Helena, Estado Do Paraná: uma abordagem a partir da nova economia institucional. **Agric. São Paulo**, São Paulo, v. 51, n. 1, p. 71-86, jan./jun. 2004

ANEXO I – TABELA DE ANTIMICROBIANOS AUTORIZADOS PELO MAPA

Conforme Instrução Normativa Nº 51, de 29 de Dezembro de 2006

Indicações de uso: Para uso exclusivo em rações para... (espécies animais conforme coluna "a"e fases de uso conforme coluna "b"), para o aumento da taxa de ganho de peso e melhoria da eficiência alimentar.

http://www.agricultura.gov.br/animal/qualidade-dos-alimentos/aditivos-autorizados

	Espécie animal e categoria animal (a)	Fase de uso (b)	Teor em ppm (g/ton de ração) (c)	Período de retirada (d)	Restrições de uso (Contra-indicações/ Precauções/Incompatibildade/Efeitos colaterais) e Cuidados (e)
AVILAMICINA	Frangos de corte		2,5 a 10		Restrições de uso: Não administrar a galinhas poedeiras. Cuidados: ao manipular o produto, usar equipamento de proteção individual (roupas protetoras, óculos, luvas impermeáveis e máscaras anti pó). Após manipulação do produto, os operadores devem lavar-se totalmente com água e sabão.
	Frangas de reposição	Cria ou Recria	2,5 a 10		
	Perus de corte		5 a 10		
	Suínos	Crescimento	10 a 40		
		Terminação	10 a 20		
BACITRACINA METILENO DISALICILATO	Frangos de corte		4 a 55		Restrições de uso: Não administrar a suínos com peso acima de 113 kg. Cuidados: Bacitracina pode causar alergia em indivíduos sensíveis. Ao manipular o produto, usar equipamento de proteção individual (roupas protetoras, óculos, luvas impermeáveis e máscaras contra pó). Após manipulação do produto, os operadores devem lavar-se totalmente com água e sabão.
	Galinhas poedeiras	7 primeiros meses de produção	11 a 28		
	Perus de corte		4 a 55		
	Suínos	Crescimento ou Terminação	11 a 33		
BACITRACINA DE ZINCO	Frangos de corte		4 a 55		Cuidados: Bacitracina pode causar alergia em indivíduos sensíveis. Ao manipular o produto, usar equipamento de proteção individual (roupas protetoras, óculos, luvas impermeáveis e máscaras contra pó). Após manipulação do produto, os operadores devem lavar-se totalmente com água e sabão.
	Galinhas poedeiras		11 a 28		
	Perus de corte		4 a 55		
	Codornas de corte		5 a 22		
	Suínos	Crescimento ou Terminação	11 a 55		
	Bovinos em confinamento	Crescimento	35 a 70 mg/cabeça/dia		
COLISTINA (SULFATO DE)	Frangos de corte	Inicial	2 a 10	3 dias antes do abate	
		Crescimento	2 a 5		
		Terminação	2 a 5		
	Galinhas poedeiras		4 a 10		
	Suínos	Pré-inicial ou Inicial	20 a 40	3 dias antes do abate	
		Crescimento	5 a 10		
		Terminação	2 a 5		
	Bovinos	Inicial ou Crescimento	5 a 40 ppm	3 dias antes do abate	

	Espécie animal e categoria animal (a)	Fase de uso (b)	Teor em ppm (g/ton de ração) (c)	Período de retirada (d)	Restrições de uso (Contra-indicações/ Precauções/Incompatibildade/Efeitos colaterais) e Cuidados (e)
CLOREXIDINA (CLORIDRATO DE)	Frangos de corte	Inicial	20		
		Crescimento	15		
		Terminação	10		
	Galinhas reprodutoras (matrizes) ou poedeiras		10 a 15		
	Suínos	Pré-inicial ou Inicial	20 a 40		
		Recria	20 a 30		
		Terminação	20		
ENRAMICINA	Frangos de corte	Pré-inicial, Inicial ou Crescimento	5 a 10		
		Final	3 a 5		
	Galinhas poedeiras	Cria	5 a 10		
		Recria	5		
		Postura	5 a 10		
	Suínos	até 60 dias	5 a 10		
		de 60 dias ao abate	3 a 5		
ERITROMICINA	Suínos	Inicial	10 a 70		
		Crescimento ou Terminação	10		
ESPIRAMICINA	Frangos de corte		5		
	Suínos	até desmama	30		
		desmama até engorda	5		
	Bezerros	do 7° dia até desmama	30		
FLAVOMICINA (FLAVOFOSFOLIPOL ou BAMBERMICINA)	Frangos de corte		1 a 2		Restrições de uso: não administrar a patos, gansos e pombos, bovinos reprodutores ou ruminantes que estejam na fase adulta e de engorda. Cuidados: Ao manipular o produto usar equipamentos de proteção individual (máscara, luvas de borracha e óculos de proteção. Os operadores devem se lavar com água e sabão após o manuseio do produto.
	Perus de corte		1 a 2		
	Suínos	Crescimento ou Terminação	2 a 4		
	Coelho		2 a 4		
	Bovinos (novilhos)	Confinamento ou Pasto	10 a 20 mg/cabeça/dia		
HALQUINOL (CLOROHIDROXIQUINOLINA)	Frangos de corte		15 a 30		
	Galinhas reprodutoras (matrizes) ou poedeiras	Cria	30 a 60		
		Recria	30		
		Postura	30 a 60		
	Suínos	Pré-inicial ou Inicial	120		
		Crescimento	120		
		Terminação	60		

	Espécie animal e categoria animal (a)	Fase de uso (b)	Teor em ppm (g/ton de ração) (c)	Período de retirada (d)	Restrições de uso (Contra-indicações/ Precauções/Incompatibildade/Efeitos colaterais) e Cuidados (e)
LASALOCIDA	Bovino	Inicial	60 a 120 mg/cabeça/dia		Restrições de uso: Não permitir que cavalos ou outros eqüideos tenham acesso a rações contendo lasalocida. A ingestão pode ser fatal. Este produto contém ionóforo a sua utilização simultanea com certas substâncias medicamentosas pode ser contra-indicada. A Lasalocida é incompatível com a Tiamulina. Cuidados: Ao manipular o produto, usar equipamento de proteção individual (roupas protetoras, óculos, luvas impermeáveis e máscaras anti-pó). Após manipulação do produto, os operadores devem lavar-se totalmente com água e sabão.
		Crescimento	90 a 225 mg/cabeça/dia		
		Terminação (Confinamento ou Pasto)	195 a 360 mg/cabeça/dia		
	Vacas	Lactação	195 a 360 mg/cabeça/dia		
LINCOMICINA	Frangos de corte		2,2 a 4,4		Restrições de uso: Não administrar a suínos com peso maior que 113,4 kg. Não administrar a coelhos, cobaias, eqüinos ou ruminantes. A ingestão de Lincomicina por estas espécies animais pode causar graves distúrbios gastrintestinais.
	Suínos	Crescimento ou Terminação	22		Ocasionalmente, os suínos alimentados com ração contendo Lincomicina podem apresentar diarréia e/ou edema do ânus nos primeiros 2 dias de administração. Em raras ocasiões, alguns animais podem apresentar vermelhidão na pele e comportamento irritadiço. Estas alterações podem ser autocorrigidas dentro de 5 a 8 dias, sem necessidade de interrupção da administração.
MONENSINA SÓDICA	Bovinos	Crescimento, Reposição ou Reprodutores	130 a 360 mg/cabeça/dia		Restrições de uso: Não permitir que cavalos ou outros eqüideos tenham acesso a rações contendo monensina. A ingestão pode ser fatal. Este produto contém ionóforo a sua utilização simultânea com certas substâncias medicamentosas pode ser contra-indicada. A Monensina é incompatível com a Tiamulina. Cuidados: Evitar contato direto do produto com a pele e mucosas, pode irritar os olhos e o sistema respiratório. Ao manipular o produto usar equipamentos de proteção individual (máscara anti-pó, luvas de borracha e óculos de proteção). Os operadores devem se lavar com água e sabão após o manuseio. Se acontecer contato acidental com os olhos e a pele lavar com água abundantemente. Em caso de ingestão acidental, procurar o médico imediatamente, levando consigo a embalagem do produto. Não há antídoto específico. O tratamento é sintomático.
		Confinamento	100 a 300 mg/cabeça dia		
	Vacas	Lactação	150 a 450 mg/ cabeça/dia		
	Ovinos		15 a 30 mg/ cabeça/dia		

	Espécie animal e categoria animal (a)	Fase de uso (b)	Teor em ppm (g/ton de ração) (c)	Período de retirada (d)	Restrições de uso (Contra-indicações/ Precauções/Incompatibildade/Efeitos colaterais) e Cuidados (e)
SALINOMICINA SÓDICA	Suínos	Inicial ou Crescimento (até 4 meses)	30 a 60		Restrições de uso: Não permitir que cavalos ou outros eqüideos tenham acesso a rações contendo salinomicina. A ingestão pode ser fatal. Evitar que os suínos tenham acesso as rações com Salinomicina pelo menos sete dias antes e após terem recebido rações com tiamulina . Este produto contém ionóforo a sua utilização simultânea com certas substâncias medicamentosas pode ser contra-indicada. A Salinomicina é incompatível com a tiamulina.
		Terminação ou Engorda	15 a 30		

	Bovinos de corte	Confinamento ou Semiconfinamento	100 a 120 mg/cabeça/dia		Cuidados: Ao manipular o produto, usar equipamento de proteção individual (roupas protetoras, óculos, luvas impermeáveis e máscaras anti pó). Após manipulação do produto, os operadores devem lavar-se totalmente com água e sabão.
TIAMULINA (FUMARATO HIDROGÊNIO DE)	Suínos	Todas	11	2 dias antes do abate	EXCLUSIVO PARA SUÍNOS. Restrições de uso: Não administrar em suínos acima de 113kg, reprodutores, fêmeas prenhes e leitões em fase de amamentação. Não usar outros produtos que contenham Tiamulina, para não exceder os níveis indicados de administração. Como reações adversas podem ocorrer, evitar o acesso de suínos a outras rações contendo ionóforos polieter (Ex.: monensina, lasalocida, narasina, salinomicina e semduramicina). Descontinuar o uso se ocorrerem sinais de toxicidade.
					Cuidados: A tiamulina irrita as membranas mucosass e apresenta um potencial de sensibilização para os olhos e pele. Qualquer contato com os olhos e com a pele deve ser evitado. Ao manipular o produto, usar equipamento de proteção individual (roupas protetoras, óculos, luvas impermeáveis e máscaras anti pó). Após manipulação os operadores devem lavar-se totalmente com água e sabão. Conservação: Não armazenar por mais de 7 dias, em temperaturas quentes, 40 ºC.
TILOSINA (FOSFATO OU TARTARATO DE)	Frangos de corte		4 a 55		Restrições de uso: Não usar em rações, concentrados ou suplementos contendo mais de 2% de bentonita. Cuidados: Ao manipular o produto, usar equipamento de proteção individual (roupas protetoras, óculos, luvas impermeáveis e máscaras anti pó). Após manipulação do produto, os operadores devem lavar-se totalmente com água e sabão.
	Galinhas reprodutoras (matrizes) ou poedeiras		22 a 55		
	Suínos	Pré-inicial ou Inicial	22 a 110		
		Crescimento	22 a 44		
		Terminação	11 a 22		

	Espécie animal e categoria animal (a)	**Fase de uso (b)**	**Teor em ppm (g/ton de ração) (c)**	**Período de retirada (d)**	**Restrições de uso (Contra-indicações/ Precauções/Incompatibildade/Efeitos colaterais) e Cuidados (e)**
VIRGINAMICINA	Frangos de corte		5,5 a 16,5		Restrições de uso: Não administrar a galinhas poedeiras. Cuidados: Pode causar irritações para os olhos e a para pele ou reações alérgicas devido ao contato com o produto. Pode causar irritação no sistema respiratório. Ao manipular o produto, usar equipamentos de proteção individual (roupas protetoras, óculos, luvas impermeáveis e máscara anti pó). Os operadores devem tomar banho após a jornada de trabalho. Se acontecer contato acidental com os olhos e a pele, lavar com água abundante. Em caso de ingestão acidental não induzir ao vômito e consultar o médico. Não há antídoto específico.
	Perus de corte		11 a 22		
	Suínos	Inicial	11		
		Crescimento ou Terminação	5,5		
	Bovinos		100 a 340 mg/cabeça/dia		

Observação: as indicações para ruminantes são em mg/cabeça/dia e não em g/ton de ração.

ANEXO II- RELAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS PROIBIDOS PELO MAPA

ANTIMICROBIANOS PROIBIDOS-MAPA

http://www.agricultura.gov.br/animal/qualidade-dos-alimentos/aditivos-proibidos

Aditivos proibidos na alimentação animal e legislação correspondente

Aditivo	**Legislação**
Avoparcina	Of. Circ. DFPA nº **047/1998**
Arsenicais e antimoniais	Portaria nº 31, **29/01/2002**
Cloranfenicol e Nitrofuranos	IN nº 09, **27/06/2003**
Hormônios como aditivosalimentares em aves	IN nº 17, **18/06/2004**
Olaquindox	IN nº 11, **24/11/2004**
Carbadox	IN nº 35**, 14/11/2005**
Violeta Genciana	IN nº 34, **13/09/2007**
Anfenicóis, tetraciclinas, beta lactâmicos (benzilpenicilâmicos e cefalosporinas), quinolonas e sulfonamidas sistêmicas	IN nº 26, **09/07/2009** (revoga Portaria 193/1998)
Anabolizantes para bovinos	IN nº 55, **01/12/2011** (revoga IN nº 10/2001)

FONTE: **http://www.agricultura.gov.br/animal/qualidade-dos-alimentos/aditivos-proibidos**

ANEXO III. BULAS DE MEDICAMENTOS NO CONTROLE DE MASTITE BOVINA

VETIMAST® PLUS VL

NOVARTIS ANIMAL HEALTH

VACA LACTANTE
USO VETERINÁRIO
APLICAÇÃO INTRAMAMÁRIA

Fórmula:

Cada Seringa com 10 g contém:

Cefalexina (Monohidratada)	100,0 mg
Neomicina (Sulfato)	100,0 mg
Miconazol (Nitrato)	200,0 mg
Prednisolona (Micronizada)	10,0 mg
Veículo q.s.p.	10,0 g

Propriedades:

Vetimast® Plus VL é uma pomada oleosa composta por 2 antibióticos, um antifúngico e um antiinflamatório (Prednisolona). A Cefalexina é um antibiótico da primeira geração pertencente a família das Cefalosporinas. A Neomicina é um antibiótico de amplo espectro, ativa principalmente contra bactérias gram-negativas. Miconazol - atividade antifúngica e antibacteriana.

Indicações:

É indicada no controle das mastites agudas e crônicas dos bovinos, causados por: bactérias Gram-positivas: *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis*, *Staphylococcus aureus* (sensíveis ou resistentes as penicilinas) e bactérias Gram-negativas como *Escherichia coli* e *Klebsiella sp.*

Fungos: *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides Immitis*.

Posologia e modo de usar:

Após a ordenha, limpar e desinfetar bem a ponta e canal da teta. Injetar o conteúdo de uma seringa no quarto mamário afetado, fazer leves massagens de baixo para cima afim de acelerar o processo de difusão da pomada. Uma única aplicação é o suficiente, nos casos severos ou crônicos repetir a aplicação após 12 e 24 horas.

"ATENÇÃO - OBEDECER AOS SEGUINTES PERÍODOS DE CARÊNCIA"

BOVINOS:
LEITE: O LEITE DOS ANIMAIS TRATADOS SOMENTE DEVE SER DESTINADO AO CONSUMO HUMANO "4" DIAS APÓS A ÚLTIMA APLICAÇÃO. NESTE PERÍODO, O LEITE DEVE SER DESCARTADO.

Bovigam® L

Uso Veterinário
Antimastítico
para vacas lactantes

Bovigam® L é especificamente indicado para o tratamento das mastites em vacas durante a lactação. Pode ser seguramente utilizado em vacas prenhes.

Bovigam® L é uma suspensão intramamária de ampicilina e cloxacilina, antibióticos semi-sintéticos de amplo espectro indicados no tratamento de processos infecciosos da glândula mamária em bovinos, causados por ou associados com bactérias gram-positivas e gram-negativas, inclusive as cepas produtoras de ß-lactamases.

COMPOSIÇÃO:
Cada seringa plástica de 5 g contém:

Ampicilina sódica	75,00 mg
Cloxacilina sódica	200,00 mg
Excipiente q.s.p.	5,00 g

INDICAÇÕES:
Bovigam® L é especialmente indicado em mastites causadas por *Staphylococcus spp., Streptococcus spp., Corynebacterium spp., Pasteurella spp., Clostridium spp., Escherichia coli, Klebsiella spp., Salmonella spp., Proteus spp.*

MODO DE USAR:
Deve-se esgotar o leite do quarto da glândula mamária afetado e injetar todo o conteúdo de uma seringa através do canal do teto. Massagear suavemente o teto, de baixo para cima, para melhor distribuição do medicamento. Aplicar o produto introduzindo somente metade da cânula.

DOSAGENS:
Aplicar por via intramamária 1 (uma) seringa de **Bovigam® L** em cada quarto afetado, a intervalos de 12 horas, durante 3 (três) ordenhas consecutivas, podendo ser modificado a critério do Médico Veterinário.

A continuação do tratamento, por período não inferior a 48 horas após o desaparecimento do quadro clínico, pode ser necessária no

Intramast

USO VETERINÁRIO

Suspensão Intramamária para tratamento de mastites em Vacas em Lactação

Intramast é uma suspensão intramamária oleosa contendo ampicilina e cloxacilina, antibióticos semi-sintéticos de amplo espectro de ação indicados no tratamento de processos infecciosos da glândula mamária em bovinos, causados por bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, inclusive cepas produtoras de ß-lactamase. A cloxacilina, pertence ao grupo dos ß-lactâmicos resistentes a penicilinases, possui uma estrutura cíclica ligada ao carbono carbonílico da cadeia lateral amídica. Substituinte a nível do anel aromático protege quimicamente o anel lactâmico contra as ß-lactamases. A ampicilina é um antibiótico de amplo espectro, ou seja, possui atividade antimicrobiana contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. O espectro antibacteriano foi obtido através de alterações estruturais da porção acila da cadeia lateral amídica.

A associação da ampicilina e doxacilina propicia um sinergismo ao **Intramast**, ampliando seu espectro de ação sobre os microrganismos causadores das mastites. **Intramast** é indicado para tratamento das mastites agudas e crônicas de animais em lactação, podendo ser usado seguramente, sem efeitos adversos para a vaca prenhe ou o feto.

FÓRMULA:

Cada seringa de 10 g contém:

Ampicilina (sódica)	125 mg
Cloxacilina (sódica)	250 mg
Excipiente q.s.p.	10 g

INDICAÇÕES:

Indicado para prevenção e tratamento de mastite aguda ou crônica de vacas em lactação, principalmente causadas por agentes infecciosos, como: *Streptococcus spp., Staphylococcus spp., Corynebacterium spp., Pasteurella spp., Clostridium spp., Escherichia coli, Klebsiella spp., Salmonella spp., Proteus spp.* e *Actinomyces pyogenes*.

Importante: o exame bacteriológico do leite constitui a melhor evidência de que a mastite foi realmente curada. Este exame deve ser realizado aproximadamente 15 dias após o tratamento.