

**INSTITUTO FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CURSO DE BACHARELADO EM BIOMEDICINA**

LAVÍNIA HERINGER CASTRO

**INVESTIGAÇÃO DE BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS MULTIRRESISTENTES DE
IMPORTÂNCIA CLÍNICA EM BIVALVES MARINHOS ISOLADOS DE MANGUE,
NA CIDADE DE VITÓRIA, ESPÍRITO SANTO**

VILA VELHA

2022

LAVÍNIA HERINGER CASTRO

**INVESTIGAÇÃO DE BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS MULTIRRESISTENTES DE
IMPORTÂNCIA CLÍNICA EM BIVALVES MARINHOS ISOLADOS DE MANGUE,
NA CIDADE DE VITÓRIA, ESPÍRITO SANTO**

Monografia apresentada à Coordenadoria do Curso de Bacharelado em Biomedicina do Instituto Federal do Espírito Santo, Campus Vila Velha, como requisito parcial para a obtenção do título de graduação.

Orientadora: Prof. Dra. Quézia Moura da Silva

VILA VELHA-ES

2022

(Biblioteca do Campus Vila Velha)

C355i Castro, Lavínia Heringer.

Investigação de bactérias gram-negativas multirresistentes de importância clínica em bivalves marinhos isolados de mangue, na cidade de Vitória, Espírito Santo. / Lavínia Heringer Castro. - 2022.
36 f. : il. ; 28 cm.

Orientador: Quézia Moura da Silva

TCC (Graduação) Instituto Federal do Espírito Santo, Campus Vila Velha, Curso de Biomedicina, 2022.

1. Alimentos - Microbiologia. 2. Bactérias. I. Silva, Quézia Moura da. II. Título III. Instituto Federal do Espírito Santo.

CDD: 664.001579

Bibliotecário/a: Camila Rodrigues Quaresma Martins CRB6-ES nº 963



ATA DE DEFESA Nº 4/2023 - VVL - CCBB (11.02.34.01.08.02.10)

Nº do Protocolo: NÃO PROTOCOLADO

Vila Velha-ES, 03 de fevereiro de 2023.

ATA DE DEFESA DE TCC

Aos dois dias do mês de dezembro do ano de 2022, a banca presidida pela professora Quezia Moura da Silva e composta por Marcela Paes, Hildegardo França e Iasmim Barcelos, reuniu-se para a defesa do Trabalho de Conclusão de Curso intitulado “Investigação de bactérias Gram-negativas multirresistentes de importância clínica em bivalves marinhos isolados de mangue, na cidade de Vitória, Espírito Santo”, apresentado por Lavínia Heringer Castro do Curso Superior de Biomedicina. Após a apresentação do trabalho e arguição, a banca examinadora deliberou concluindo pela **APROVAÇÃO** do Trabalho de Conclusão de Curso, desde que a estudante entregue o Trabalho de Conclusão de Curso corrigido, conforme as considerações realizadas pela Banca Examinadora e sob supervisão do orientador, à Biblioteca Zilma Coelho Pinto do Ifes/Vila Velha, como requisito necessário para solicitação de colação de grau. A banca examinadora, ainda, atribuiu nota 7,2 ao trabalho.

(Assinado digitalmente em 06/02/2023 12:22)

HILDEGARDO SEIBERT FRANCA

PROFESSOR DO ENSINO BÁSICO TÉCNICO E TECNOLÓGICO

VVL - CCBB (11.02.34.01.08.02.10)

Matrícula: 1435888

(Assinado digitalmente em 06/02/2023 20:49)

IASMIM FERNANDES BARCELOS

PROFESSOR DO ENSINO BÁSICO TÉCNICO E TECNOLÓGICO-SUBSTITUTO

VVL - CCBB (11.02.34.01.08.02.10)

Matrícula: 3281871

(Assinado digitalmente em 23/03/2023 15:42)

MARCELA FERREIRA PAES

PROFESSOR DO ENSINO BÁSICO TÉCNICO E TECNOLÓGICO

VVL-CET (11.02.34.01.07.05.04)

Matrícula: 1342652

(Assinado digitalmente em 06/02/2023 08:37)

QUEZIA MOURA DA SILVA

PROFESSOR DO ENSINO BÁSICO TÉCNICO E TECNOLÓGICO

VVL - CCBB (11.02.34.01.08.02.10)

Matrícula: 1146184

(Assinado digitalmente em 07/07/2023 17:38)

LAVÍNIA HERINGER CASTRO

DISCENTE

Matrícula: 9999302241

Visualize o documento original em <https://sipac.ifes.edu.br/public/documentos/index.jsp> informando seu número: **4**, ano: **2023**, tipo: **ATA DE DEFESA**, data de emissão: **03/02/2023** e o código de verificação: **fb7ae6edbd**

RESUMO

O surgimento e disseminação de bactérias resistentes a múltiplos antimicrobianos, denominadas multirresistentes, tem sido um grande problema para a sociedade, causando impactos na saúde pública e na economia. Os bivalves, filtradores marinhos, em contato com ambientes marinhos poluídos, carregam consigo a problemática das bactérias multirresistentes. O objetivo geral do estudo foi investigar bactérias Gram-negativas multirresistentes de importância clínica em sururus e ostras isolados de mangue, em Vitória/ES. Para avaliar e triar a multirresistência foi utilizada a metodologia de antibiograma com 22 antibióticos dispostos de maneira que triam ESBL e AmpC, e a resistência a antibióticos de maneira individual. De forma geral, foram encontradas ao todo 12 bactérias gram-negativas multirresistentes de importância clínica, sendo uma triagem positiva para MCR e 8 para triagem positiva para ESBL, 4 com resistência para aminoglicosídeo e 1 apresentou AmpC plasmidial. Portanto o presente trabalho alerta sobre o perigo do descaso com o meio ambiente, sendo a poluição um dos principais fatores para a pressão seletiva para o aparecimento de bactérias multirresistentes, além do aparecimento de novos casos de infecção alimentar.

Palavras-chave: Enterobactérias. Bactérias não-fermentadoras. ESBL. AmpC. Ostra. Sururu.

ABSTRACT

The emergence and spread of bacteria resistant to multiple antimicrobials, known as multidrug-resistant bacteria, have been a major problem for society, causing impacts on public health and the economy. Bivalves, marine filter feeders, when in contact with polluted marine environments, carry the issue of multidrug-resistant bacteria. The general objective of the study is to investigate clinically important multidrug-resistant Gram-negative bacteria in clams and oysters isolated from mangroves in Vitória, ES. To evaluate and screen for multidrug resistance, the antibiogram methodology was used with 22 antibiotics arranged in a way that screened for ESBL and AmpC, as well as individual antibiotic resistance. Overall, a total of 12 clinically important multidrug-resistant Gram-negative bacteria were found, with one screening positive for MCR, 8 screening positive for ESBL, 4 showing resistance to aminoglycosides, and 1 exhibiting plasmidial AmpC. Therefore, this study alerts to the danger of neglecting the environment, with pollution being one of the main factors contributing to the selective pressure for the emergence of multidrug-resistant bacteria, in addition to the occurrence of new cases of foodborne infections.

Keywords: Enterobacteria. Non-fermenting bacteria. ESBL. AmpC. Oyster. Sururu.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
2. DESENVOLVIMENTO	8
2.1. REVISÃO DA LITERATURA	8
2.1.1. Antimicrobianos de importância clínica contra bactérias gram-negativas.....	8
2.1.2. Mecanismos de resistência antibacteriana.....	10
2.1.3. Ambiente marinho e resistência antimicrobiana.....	12
2.1.4. Papel do biomédico no rastreamento e controle de bactérias multirresistentes.....	14
2.2. OBJETIVOS	16
2.2.1. OBJETIVO GERAL	16
2.2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
2.3. METODOLOGIA	17
2.4. RESULTADOS E DISCUSSÕES	19
3. CONCLUSÃO	24
REFERÊNCIAS	26

1 INTRODUÇÃO

O surgimento e disseminação de bactérias resistentes a múltiplos antimicrobianos, chamadas de multirresistentes, tem sido um problema significativo para a sociedade, visto que atualmente há diversos relatos de bactérias resistentes a praticamente todos os antimicrobianos disponíveis, o que tem causado sérios impactos à saúde pública e à economia (BURIEL et al., 2020). A pressão seletiva pelo uso inadequado de antimicrobianos tanto na esfera humana quanto na esfera animal é considerada um dos principais fatores determinantes de surgimento e disseminação de bactérias multirresistentes (IMRAN et al., 2022). Recentemente, a abordagem de saúde única (*One Health*) vem levantando a discussão de que não apenas as esferas humana e animal são relevantes na problemática da resistência bacteriana, mas também a esfera ambiental (ASLAM et al., 2021).

Os ambientes aquáticos podem funcionar como depósitos de bactérias multirresistentes devido à sua alta diversidade de microrganismos e à poluição destes ambientes com resquícios de antibióticos advindos de esgotos hospitalares, industriais ou domésticos, sem tratamento adequado, visto que favorecem a pressão seletiva e a troca de genes plasmidiais entre diferentes bactérias (PEREIRA et al., 2019). Nesse sentido, os animais aquáticos filtradores, como os bivalves marinhos, em contato com ambientes contaminados, podem abrigar bactérias multirresistentes.

Os bivalves, como ostras (*Ostreidae*) e sururus (*Mytella charruana*), são amplamente consumidos no Brasil como iguarias, principalmente em cidades litorâneas como Vitória, e trazem consigo a problemática das bactérias multirresistentes, visto que estão imersos em ambientes marinhos muitas vezes contaminados com esse tipo de bactéria (SELLERA et al., 2017; LOPATEK et al., 2022). Segundo o Ministério da Saúde existem 250 tipos Doenças de Transmissão Hídrica e Alimentar (DTHA) no mundo, sendo transmitidas por bactérias, vírus, parasitas ou substâncias químicas. A aparição das DTHAs refere-se as condições de saneamento e qualidade da água para consumo humano impróprios, práticas inadequadas de higiene pessoal e consumo de alimentos contaminados. Segundo o Ministério da Saúde Brasil, 2007 a 2020, foram notificados, 662 surtos de DTHA por ano, resultando em 156.691 doentes, 22.205 hospitalizados e 152 óbitos. Dentre as bactérias patogênicas, as mais frequentemente encontradas são *Salmonella* spp. e *Escherichia coli* (FINGER et al., 2019). Diante do exposto o trabalho busca identificar

possíveis bactérias multirresistentes no ambiente, alertar sobre a contaminação do meio ambiente e o surgimento de novos mecanismos de resistência.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1. REVISÃO DE LITERATURA

2.1.1. Antimicrobianos de importância clínica contra bactérias Gram-negativas

Os antimicrobianos são uma classe de medicamentos que desempenham um papel essencial no tratamento de infecções bacterianas. Dentre as classes de antimicrobianos utilizadas no combate a bactérias Gram-negativas, destacam-se os beta-lactâmicos, as polimixinas, os aminoglicosídeos e as fluoroquinolonas (TEIXEIRA, 2015).

Os beta-lactâmicos são uma classe de antimicrobianos que inclui as penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e monobactâmicos. A penicilina, o primeiro antibiótico descoberto, foi um marco importante na história da medicina. Os beta-lactâmicos inibem irreversivelmente a enzima transpeptidase, que está envolvida na síntese da parede celular bacteriana. A estrutura desses antimicrobianos contém um anel beta-lactâmico e suas variações são restritas às suas ligações laterais. Essa classe de antimicrobianos é amplamente utilizada no tratamento de infecções bacterianas de diferentes gravidades, devido à sua tolerabilidade e ao amplo espectro de ação contra diversos tipos de bactérias Gram-negativas (VEIGA & PAIVA, 2018). As cefalosporinas, por exemplo, são uma subclasse importante dos beta-lactâmicos e são divididas em primeira, segunda e terceira gerações. Elas possuem maior estabilidade de sua molécula e amplo espectro de ação contra bactérias Gram-negativas (TAMMA et al., 2022).

As polimixinas são uma classe de antimicrobianos que têm como alvo a membrana celular das bactérias. Elas desestabilizam os íons de cálcio (Ca^{2+}) e magnésio (Mg^{2+}), causando ruptura da membrana e extravasamento do material citoplasmático, o que leva à morte celular bacteriana. As polimixinas são frequentemente utilizadas como última alternativa de tratamento para infecções bacterianas graves, especialmente aquelas causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae* (MENDES et al., 2009; YANG et al., 2020). Atualmente, no mercado, existem duas polimixinas disponíveis: a colistina (polimixina E) e a polimixina B.

Os aminoglicosídeos são uma classe de antimicrobianos que agem inibindo a síntese proteica bacteriana. Os principais representantes dessa classe incluem a amicacina, gentamicina, tobramicina e estreptomicina. A estrutura dos aminoglicosídeos consiste em um anel de aminociclitol saturado com substituições de aminas e hidroxilas, sendo a maioria de origem semissintética. Esses antimicrobianos são frequentemente utilizados no tratamento de infecções causadas por *Enterococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. e *Proteus mirabilis* (XU, 2017).

As fluoroquinolonas são outra classe de antimicrobianos utilizados no tratamento de infecções bacterianas, incluindo as causadas por bactérias Gram-negativas. Esses antimicrobianos atuam inibindo as enzimas girase e topoisomerase IV, que são importantes para a síntese de DNA bacteriano. Ao inibir essas enzimas, as fluoroquinolonas impedem a fabricação de novas fitas de DNA, impossibilitando a síntese de proteínas e expressões gênicas e, por fim, causando a morte celular bacteriana. Alguns dos principais representantes das fluoroquinolonas incluem a ciprofloxacina, levofloxacina, norfloxacina, enrofloxacina, ofloxacina e moxifloxacina (ALDRED et al., 2014).

É importante ressaltar que o uso adequado de antimicrobianos é fundamental para o sucesso do tratamento e para evitar o desenvolvimento de resistência bacteriana. A resistência antimicrobiana é uma preocupação crescente em todo o mundo, e estratégias de uso racional de antimicrobianos, como a escolha apropriada do medicamento, dose correta, duração adequada do tratamento e combate à automedicação, são essenciais para combater esse problema (SAMPAIO et al, 2016).

Além das classes mencionadas, existem outras opções terapêuticas para o tratamento de infecções por bactérias Gram-negativas. Por exemplo, os glicopeptídeos, como a vancomicina e a teicoplanina, são amplamente utilizados para infecções causadas por bactérias Gram-positivas, mas também podem ser eficazes contra algumas bactérias Gram-negativas, como *Enterococcus faecalis*. Os lipopeptídeos, como a daptomicina, também têm atividade contra algumas bactérias Gram-negativas, como *Enterobacter* spp. e *Acinetobacter* spp. (DAMASCENO, 2021).

Em casos de infecções graves ou multirresistentes, podem ser necessárias terapias combinadas ou o uso de agentes não convencionais, como bacteriófagos e terapias com anticorpos monoclonais. O desenvolvimento de novas classes de antimicrobianos e abordagens terapêuticas é fundamental para enfrentar os desafios

crescentes da resistência bacteriana e garantir o sucesso do tratamento de infecções bacterianas, incluindo aquelas causadas por bactérias Gram-negativas (GERAD et al, 2019).

2.1.2. Mecanismos de resistência antibacteriana

A resistência aos antibióticos é um problema crescente e preocupante na área da saúde. Compreender os mecanismos pelos quais as bactérias desenvolvem resistência é fundamental para encontrar soluções eficazes para combater essa ameaça. Existem dois tipos principais de resistência antibacteriana: intrínseca e adquirida (OPS, 2020)

A resistência intrínseca refere-se às características biológicas naturais das bactérias que as tornam resistentes aos antibióticos, independentemente do contato prévio com esses medicamentos. Esses mecanismos intrínsecos de resistência são encontrados nas próprias bactérias e podem incluir a redução da permeabilidade da membrana externa, especialmente o lipopolissacarídeo (LPS) em bactérias Gram-negativas, e a atividade de bombas de efluxo que eliminam os antibióticos do interior das células bacterianas (REYGAERT, 2018). Um exemplo ilustrativo disso é a resistência intrínseca da *E. coli* à vancomicina, devido ao fato de que a estrutura molecular da vancomicina é maior do que os canais de porina presentes na parede celular dessa bactéria (STOKOWSKI, 2010).

Por outro lado, a resistência adquirida ocorre quando as bactérias adquirem novos genes de resistência por meio de diferentes mecanismos. Existem três formas principais de aquisição de genes: transformação, transdução e conjugação. A transformação refere-se à incorporação de material genético disperso encontrado no ambiente circundante. A transdução ocorre quando um bacteriófago (vírus que infecta bactérias) carrega e transfere um gene de resistência de uma bactéria para outra. Já a conjugação, que é a forma mais comum de aquisição de genes de resistência, envolve a transferência de um plasmídeo bacteriano que contém genes de resistência para outra bactéria. Essa forma de resistência adquirida é especialmente preocupante, pois não há controle efetivo sobre a rápida disseminação de genes de resistência entre diferentes gêneros e espécies bacterianas (GRAF et al., 2018).

Um dos mecanismos de resistência mais importantes, mediado por plasmídeos, é a produção de beta-lactamases. Essas enzimas constituem um grupo

diverso de aproximadamente 2.800 proteínas que hidrolisam o anel beta-lactâmico, presente na estrutura dos antibióticos beta-lactâmicos, como as penicilinas. As primeiras enzimas beta-lactamases capazes de degradar a penicilina foram relatadas já em 1979 (BUSH, 2018). Desde então, vários tipos de beta-lactamases têm sido descritos e estudados, incluindo as beta-lactamases de espectro estendido (ESBL), metalo-beta-lactamases (MBL), carbapenemases e AmpCs (OELSCHLAEGGER, 2021).

As beta-lactamases de espectro estendido (ESBL) são capazes de conferir resistência a penicilinas, cefalosporinas de até a quarta geração e monobactâmicos, como o aztreonam (TAMMA et al., 2021). Essas enzimas são frequentemente encontradas em isolados de *E. coli* e *K. pneumoniae* (AKPAKA et al., 2021). Além disso, estudos demonstraram que as *E. coli* produtoras de ESBL também estão associadas à resistência a fluoroquinolonas e aminoglicosídeos devido à presença de plasmídeos que carregam múltiplos genes de resistência (LAGACÉ-WIENS et al., 2007; AMIN et al., 2021).

As beta-lactamases do tipo AmpC são encontradas intrinsecamente em várias espécies bacterianas, como *Morganella*, *Yersinia*, *Serratia*, *Pseudomonas/Proteus/Providencia*, *Aeromonas/Acinetobacter*, *Citrobacter* e algumas espécies de enterobactérias. Esse grupo é conhecido como MY SPACE (VASOO et al., 2015). As AmpCs são capazes de hidrolisar penicilinas, combinações de inibidores de beta-lactamase com beta-lactâmicos, cefalosporinas de até a terceira geração, aztreonam e, em casos de superprodução, até mesmo cefalosporinas de quarta geração e carbapenêmicos (TEKELE et al., 2020). Embora menos comum do que as ESBLs, a presença da AmpC mediada por plasmídeo é motivo de maior preocupação, pois pode ser transferida para bactérias que não possuem essa forma de resistência intrínseca, resultando em um perfil de multirresistência (JACOBY, 2009). As principais bactérias nas quais as AmpCs mediadas por plasmídeo são encontradas incluem *E. coli*, *K. pneumoniae* e *Salmonella* spp. (TEKELE et al., 2020).

A resistência às fluoroquinolonas geralmente envolve uma combinação de diferentes mecanismos, como aumento da expressão de bombas de efluxo, presença de enzimas modificadoras das moléculas-alvo e produção de proteínas que protegem as moléculas-alvo. A maioria desses mecanismos é de origem intrínseca, ou seja, está presente no cromossomo bacteriano, mas também pode ser mediada por genes plasmidiais (REDGRAVE et al., 2014; POIREL et al., 2008).

A resistência aos aminoglicosídeos é de extrema importância clínica, uma vez que esses antimicrobianos são frequentemente utilizados como uma das poucas opções de tratamento contra infecções causadas por bactérias multirresistentes (BACKER; COOPER, 2012). Dentre os diversos mecanismos de resistência aos aminoglicosídeos, destacam-se as enzimas modificadoras, que catalisam e modificam a estrutura dos antibióticos, inativando-os (RAMIRES; TOLMASKY, 2010).

No caso das polimixinas, a resistência pode ocorrer por meio de mutações genéticas ou aquisição de genes que modificam as moléculas-alvo. Um mecanismo de resistência importante envolve a adição de grupos químicos, como a 4-amino-L-arabinose (L-Ara4N), fosfoetanolamina (PEtn) e/ou galactose amina, ao grupo fosfato do lipídio A, que faz parte da estrutura da membrana bacteriana. Essas modificações podem reduzir a afinidade das polimixinas pela membrana, tornando as bactérias resistentes a esses antibióticos. As enzimas responsáveis por essas modificações são codificadas por genes conhecidos como *mcr-1* a *mcr-10*, que são frequentemente transmitidos por plasmídeos bacterianos, facilitando assim a disseminação da resistência (OLAITAN et al., 2014; MOFFATT et al., 2019).

2.1.3. Ambiente marinho e resistência antimicrobiana

Os ambientes marinhos, com sua vasta diversidade biológica, têm sido reconhecidos como importantes reservatórios naturais de microrganismos. No entanto, ao longo dos últimos cinco anos, a intensificação do tráfego de navios provenientes de diferentes regiões, bem como a poluição causada por esgotos domésticos, hospitalares e industriais, tem contribuído para a disseminação de bactérias e genes de resistência antimicrobiana (PEREIRA et al., 2019). Essa preocupação com a presença de resistência antimicrobiana em ambientes marinhos tem sido amplamente discutida e documentada em diversos estudos científicos.

Dentre as principais bactérias e mecanismos de resistência reportados nesses ambientes, destacam-se a *Escherichia coli* produtora de ESBL, uma enzima que confere resistência aos antibióticos da classe das cefalosporinas de espectro estendido, e a *Escherichia coli* com resistência a polimixinas, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e tetraciclina, além de *Kluyvera* spp, produtora da enzima carbapenemase KPC, responsável pela resistência aos carbapenêmicos (AKPKA et al., 2021). Essas descobertas têm alertado para a necessidade de um monitoramento

constante da resistência antimicrobiana nessas regiões, considerando seus potenciais impactos na saúde humana e no meio ambiente.

Estudos recentes têm investigado a contaminação de animais que habitam ou frequentam os ambientes marinhos por microrganismos resistentes. No Sul do Brasil, por exemplo, pesquisadores identificaram cepas de *E. coli* resistentes a carbapenêmicos em aves marinhas migratórias (MUERER, 2020). Essa descoberta ressalta a importância da migração das aves como um fator de disseminação desses microrganismos ao longo de diferentes regiões.

Além disso, foi relatada a presença de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a diversos antibióticos, como aminoglicosídeos, β -lactâmicos, fenicóis, sulfonamidas, tetraciclinas, quinolonas e fosfomicina, em um Pinguim de Magalhães em recuperação na costa brasileira (MUERER, 2020). Esses achados indicam que a resistência antimicrobiana pode ser encontrada em animais marinhos de diferentes espécies, aumentando ainda mais a preocupação em relação à disseminação desses microrganismos em ecossistemas vulneráveis.

No contexto dos alimentos de origem marinha, como os pescados, estudos conduzidos em Fortaleza/CE identificaram cepas de *E. coli* resistentes a quinolonas e fluoroquinolonas (MACHADO, 2015). Esses resultados reforçam a preocupação com a possível transmissão de bactérias multirresistentes aos seres humanos por meio do consumo de frutos do mar contaminados.

Outro aspecto relevante é a presença de bactérias multirresistentes em bivalves, como mexilhões e ostras, que são animais filtradores capazes de acumular esses microrganismos em seus tecidos. Estudos realizados ao longo dos últimos cinco anos em diferentes localizações da costa atlântica da América do Sul têm identificado isolados de *K. pneumoniae* e *E. coli* resistentes a cefalosporinas nesses moluscos (BUERIS et al., 2022). Isso ressalta a importância de medidas de controle e monitoramento da qualidade desses alimentos, considerando o risco que representam para a saúde pública.

Um aspecto preocupante é que mesmo o cozimento dos alimentos pode não ser suficiente para eliminar completamente os genes de resistência presentes nas bactérias. Estudos demonstraram que o DNA contendo os genes de resistência pode permanecer intacto mesmo após o cozimento e ser capaz de se integrar ao DNA de bactérias da microbiota intestinal humana (KONCAN et al., 2007; JAMES et al., 2021). Essa capacidade de transferência de genes de resistência entre diferentes espécies

bacterianas é uma das principais razões pelas quais a resistência antimicrobiana representa um desafio significativo para a saúde pública.

Diante dessas evidências, é essencial adotar estratégias abrangentes para enfrentar o problema da resistência antimicrobiana em ambientes marinhos. A implementação de programas de vigilância epidemiológica, o desenvolvimento de protocolos de monitoramento da qualidade da água e dos alimentos de origem marinha, bem como a promoção de práticas sustentáveis de navegação e controle da poluição são medidas cruciais para minimizar a disseminação e o impacto da resistência antimicrobiana nessas regiões. Além disso, é fundamental incentivar a pesquisa contínua sobre esse tema, visando ao desenvolvimento de estratégias de prevenção e controle mais eficazes e sustentáveis. Somente com um esforço conjunto de cientistas, autoridades reguladoras e sociedade como um todo poderemos proteger a saúde pública e preservar os ecossistemas marinhos.

2.1.4. Papel do biomédico no rastreio e controle de bactérias multirresistentes

As bactérias multirresistentes representam uma séria ameaça à saúde pública global não apenas em ambientes clínicos, mas também em outras áreas, como alimentos e ambientes marinhos. Esses organismos desenvolveram resistência a múltiplos antibióticos, dificultando o tratamento eficaz de infecções bacterianas comuns. Nesse contexto, o biomédico desempenha um papel crucial no rastreio e controle dessas bactérias, contribuindo para a prevenção da disseminação e o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficientes.

O biomédico, como profissional da área da saúde com conhecimento especializado em análises clínicas, possui uma variedade de técnicas laboratoriais à sua disposição para identificar e caracterizar bactérias multirresistentes presentes em alimentos e ambientes marinhos. Através de métodos como a cultura bacteriana, testes de sensibilidade aos antibióticos e técnicas moleculares avançadas, como a PCR (Reação em Cadeia da Polimerase), o biomédico é capaz de identificar as espécies bacterianas e determinar seu perfil de resistência (RHOUMA et al., 2021; VARGES et al., 2022).

Além disso, o biomédico também desempenha um papel fundamental na vigilância epidemiológica dessas bactérias multirresistentes em alimentos e ambientes marinhos. Através da coleta e análise de dados, é possível identificar a

presença e a prevalência desses microrganismos, bem como seus genes de resistência associados. Isso auxilia na implementação de medidas de controle adequadas, como a adoção de boas práticas de higiene na produção de alimentos e o monitoramento da qualidade da água nos ambientes marinhos (KRUMPERMAN, 2018; MARATHE et al., 2020).

No âmbito da segurança alimentar, o biomédico colabora com os profissionais de saúde pública e as autoridades regulatórias, fornecendo informações precisas sobre a presença de bactérias multirresistentes em alimentos. Isso permite a identificação de pontos críticos na cadeia de produção e distribuição, contribuindo para a implementação de estratégias de prevenção e controle, como a fiscalização adequada e o estabelecimento de limites de resíduos de antibióticos nos alimentos (URTUVIA et al., 2019).

No contexto dos ambientes marinhos, o biomédico desempenha um papel importante no monitoramento da qualidade da água e dos organismos marinhos, identificando bactérias multirresistentes e genes de resistência associados. Essa vigilância permite avaliar os riscos para a saúde humana decorrentes da exposição a esses patógenos e contribui para a implementação de medidas de proteção, como a melhoria do tratamento de água e a adoção de práticas sustentáveis na aquicultura (BARKER-AUSTIN et al., 2019; LAROCHE et al., 2021).

Dessa forma, o papel do biomédico no rastreio e controle de bactérias multirresistentes em alimentos e ambientes marinhos é fundamental para proteger a saúde pública. Por meio de suas habilidades laboratoriais, conhecimento científico e atuação interdisciplinar, o biomédico contribui para a identificação precoce, o monitoramento e a implementação de medidas de prevenção e controle desses patógenos perigosos em diferentes contextos.

2.2. OBJETIVOS

2.2.1. Objetivo geral

Investigar bactérias Gram-negativas multirresistentes de importância clínica em sururus e ostras isolados de mangue, em Vitória/ES.

2.2.2. Objetivos específicos

- Avaliar o perfil de suscetibilidade antimicrobiana das bactérias isoladas;
- Triar padrões plasmidiais de resistência antimicrobiana, como produção de ESBL, MCR e AmpC, através de testes fenotípicos.

2.3. METODOLOGIA

Foram coletadas amostras de bivalves das espécies *Mytella charruana* (sururu), e *Crassostrea rhizophorae* (ostra do mangue), em um mangue, na Ilha da Caieiras, localizada em Vitória/ES. A coleta foi feita por uma pescadora da região, sendo que uma parte da amostra de sururu foi coletada do fundo do mangue (sururu submerso) e a outra de sururus aderidos aos galhos das árvores do mangue (sururu de superfície).

As amostras foram transportadas em caixas térmicas, lavadas de forma rápida em água corrente com o objetivo de retirar materiais que interferissem no resultado do próprio animal e processadas em até 3 horas após a coleta. As amostras foram maceradas e 25 g de cada amostra foram adicionadas em 225 mL de água peptonada tamponada e incubadas por 24h a 37°C.

Após incubação, uma alçada de cada amostra foi inoculada em placas de ágar MacConkey suplementado com 2 µg/mL de ceftiofur e de ágar MacConkey suplementado com 2 µg/mL de colistina para isolamento de bactérias Gram-negativas possivelmente produtoras de ESBL e/ou carbapenemases e bactérias resistentes à colistina, respectivamente. As placas foram incubadas a 37 °C por 18-24 horas e, em seguida, as diferentes colônias crescidas nas placas foram isoladas e identificadas de forma presuntiva, de acordo com suas características morfocoloniais, e, então, submetidas ao antibiograma por disco-difusão (BAUER et al., 1966).

Foram testados antibióticos da classe dos monobactâmicos (aztreonam 30 mcg), β-lactâmicos com inibidores de β-lactamases (amoxicilina/ácido clavulânico 30 mcg ou piperacilina/tazobactam 110 mcg), das cefalosporinas (cefoxitina 30 mcg, cefotaxima 30 mcg, ceftriaxona 30 mcg, ceftazidima 30 mcg e cefepima 30 mcg), dos carbapenêmicos (ertapenem 10 mcg, imipenem 10 mcg e meropenem 10 mcg), das fluoroquinolonas (ciprofloxacina 5 mcg, enrofloxacin 5 mcg, levofloxacin 5 mcg, norfloxacin 10 mcg e ofloxacin 5 mcg), dos aminoglicosídeos (amicacina 30 mcg, gentamicina 10 mcg, tobramicina 10 mcg e estreptomicina 10 mcg) e das sulfonamidas (sulfametoxazol/trimetoprim 25 mcg). Os discos de antibióticos foram dispostos sobre as placas de modo a triar a produção de ESBL, conforme o método de disco-aproximação (JARLIER et al., 1988). As cepas de *E. coli* ATCC 25922 e *P. aeruginosa* ATCC 27853 foram utilizadas como cepas de referência para controle de

qualidade e a interpretação dos resultados foi feita de acordo com os valores de referência estabelecidos *pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2021)*.

Os isolados bacterianos resistentes à colistina foram submetidos a testes de triagem para a produção de MCR por meio da detecção fenotípica de resistência à colistina mediada por plasmídeo. As bactérias que apresentaram resistência à colistina foram inoculadas em 3 meios suplementados com colistina 3 µg/mL, colistina 3 µg/mL e EDTA 1 mM e EDTA 1 mM, sendo que o EDTA é usado para controle. A triagem para MCR foi considerada positiva se apresentaram crescimento em todos os meios de cultura, isolando a ação inibitória apenas do EDTA (ESCALANTE et al., 2020).

2.4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Foram encontradas 12 bactérias Gram-negativas com perfis de resistência de interesse, isoladas a partir das três amostras (Tabela 1). A amostra de sururu de superfície foi a que apresentou maior número e diversidade de isolados bacterianos. Isso pode estar associado ao fato desses sururus estarem mais próximos a fontes de contaminação, como esgotos e lixos descartados de forma inadequada.

De acordo com as características morfo-coloniais, foram identificados isolados de *E. coli* ($n = 7$), *K. pneumoniae* ($n = 1$), *P. aeruginosa* ($n = 2$) e também enterobactéria ($n = 1$) e bactéria não-fermentadora ($n = 1$), que não puderam ser identificadas a nível de gênero e espécie apenas com base nessas características (Tabela 1). *E. coli*, *K. pneumoniae* e outras enterobactérias estão normalmente presentes no trato intestinal de humanos e outros animais (SIM et al., 2022) e sua presença em bivalves pode indicar a contaminação do ambiente do mangue por dejetos humanos e/ou animais (HENRIOT et al., 2019). Já *P. aeruginosa* e outras bactérias não-fermentadoras são comumente encontradas no ambiente, principalmente em ambientes aquáticos (SIMCOX et al., 2019).

Dentre os isolados, sete apresentaram fenótipo de ESBL. Um isolado apresentou um fenótipo suspeito de ESBL, que precisará ser confirmado por testes moleculares, e também um fenótipo positivo para AmpC. Visto que este se trata de um isolado de *E. coli*, é possível afirmar que essa AmpC é codificada por algum plasmídeo adquirido pela bactéria, já que *E. coli* não tem gene intrínseco para AmpC (OLIVEIRA; REYGAERT, 2022). O isolado CF10 (Tabela 1) foi o mais preocupante, dentre os isolados das Ostras, pois a *E. coli* apresentou AmpC mediado por plasmídeo e uma possível combinação com ESBL, visto que não foi possível confirmar com testes fenotípicos. Este achado demonstra que os genes de resistência já estão circulando pelo ambiente, podendo culminar em bactérias com mais de uma resistência combinada. Além disso, o isolado de enterobactéria (CF1, Tabela 1) apresentou fenótipo positivo para MCR.

A maioria das bactérias apresentou resistência a mais de uma classe de antimicrobianos, podendo observar resistência combinada de ESBL e resistência a fluoroquinolonas nos isolados CF2 e CF4, e ESBL combinada à resistência a aminoglicosídeos nos isolados CF3 e CF5. Esta resistência combinada está relacionada ao fato dos genes de resistência estarem localizados no mesmo

plasmídeo, como já demonstrado em estudo com *E. coli* (AMIN et al., 2021). As produtoras de ESBL com perfil de multirresistência são indícios de que genes de resistência estão circulando no ambiente, bactérias com resistência não só aos beta-lactâmicos, mas também a outras classes de antimicrobianos já foram encontrados em aves migratórias e bivalves (MACHADO, 2015; SELLERA et al., 2018; MUERER, 2020; BUERIS, et al., 2022). No presente estudo o isolado CF9 apresentou além do ESBL, resistência a sulfametoxazol-trimetoprim, antimicrobiano da classe das sulfonamidas, resistência esta que é mediada por plasmídeo (DARPHORN et al., 2021).

Tabela 1 – Perfil de suscetibilidade antimicrobiana de bactérias Gram-negativas de importância clínica isoladas de amostras de sururu e ostra de mangue, em Vitória/ES (continua)

Isolado	CF1	CF2	CF3	CF4	CF5	CF6	CF7	CT1	CF8	CF9	CF10	CF11
Origem	Sururu Submerso			Sururu de Superfície					Ostra			
Provável identificação	EN	EC	PA	NF	EC	KP	EC	EC	PA	EC	EC	EC
Halos de inibição dos antimicrobianos (mm)												
(BL/IN) Amoxicilina/Ácido clavulânico	0	21	NT	NT	17	17	0	11	15	15	15	0
(BL/IN) Piperacilina/Tazobactam	NT	NT	15	26	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
(BL) Aztreonam	35	10	NT	NT	15	25	15	34	34	20	35	11
(BL) Cefoxitina	20	24	NT	NT	21	21	0	0	NT	21	20	0
(BL) Cefotaxima	30	0	NT	NT	9	22	13	22	25	11	32	9
(BL) Ceftriaxona	28	0	NT	NT	0	23	8	29	28	12	32	0
(BL) Ceftazidima	29	28	0	22	19	30	0	22	29	20	28	0
(BL) Cefepime	29	14	19	21	13	31	26	28	24	16	31	23
(BL) Ertapenem	26	26	NT	NT	26	33	26	24	25	26	30	22
(BL) Imipenem	25	26	22	23	26	34	25	27	27	23	29	22
(BL) Meropenem	28	28	22	33	27	39	28	30	27	22	32	22

AM: aminoglicosídeo; AmpC: enzima do tipo AmpC; BL/IN: beta-lactâmico/inibidor de beta-lactamase; BL: beta-lactâmico; CF: isolado a partir de meio suplementado com ceftiofur; CT: isolado a partir de meio suplementado com colistina; EC: *Escherichia coli*; EN: enterobactéria (não foi possível identificar gênero e espécie); ESBL: beta-lactamase de espectro estendido; FQ: fluoroquinolona; KP: *Klebsiella pneumoniae*; MCR: resistência móvel à colistina; NF: bactéria não-fermentadora (não foi possível identificar gênero e espécie); NT: não testado; PA: *Pseudomonas aeruginosa*; SF: sulfonamida.

Resistente
 Resistência intermediária
 Sensível

Tabela 1 – Perfil de suscetibilidade antimicrobiana de bactérias Gram-negativas de importância clínica isoladas de amostras de sururu e ostra de mangue, em Vitória/ES (continuação)

Isolado	CF1	CF2	CF3	CF4	CF5	CF6	CF7	CT1	CF8	CF9	CF10	CF11
Origem	Sururu Submerso			Sururu de Superfície					Ostra			
Provável identificação	EN	EC	PA	NF	EC	KP	EC	EC	PA	EC	EC	EC
Halos de inibição dos antimicrobianos (mm)												
(FQ) Ciprofloxacina	27	0	24	0	39	31	34	33	35	35	33	21
(FQ) Levofloxacina	30	12	24	9	38	32	32	31	35	32	32	20
(FQ) Enrofloxacina	NT	NT	26	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
(FQ) Norfloxacina	NT	NT	15	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
(FQ) Ofloxacina	NT	NT	22	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
(AM) Amicacina	25	18	0	17	18	20	22	20	20	16	21	18
(AM) Gentamicina	25	0	0	17	11	21	20	20	20	14	21	17
(AM) Tobramicina	NT	NT	0	17	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
(AM) Estreptomicina	NT	NT	0	14	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
(SF) Sulfametoxazol-trimetoprim	20	0	NT	NT	0	21	29	18	18	0	0	26
Mecanismo de resistência	MCR	ESBL	-	ESBL	ESBL	ESBL	-	-	ESBL	ESBL	AmpC ESBL*	ESBL

AM: aminoglicosídeo; AmpC: enzima do tipo AmpC; BL/IN: beta-lactâmico/inibidor de beta-lactamase; BL: beta-lactâmico; CF: isolado a partir de meio suplementado com ceftiofur; CT: isolado a partir de meio suplementado com colistina; EC: *Escherichia coli*; EN: enterobactéria (não foi possível identificar gênero e espécie); ESBL: beta-lactamase de espectro estendido; FQ: fluoroquinolona; KP: *Klebsiella pneumoniae*; MCR: resistência móvel à colistina; NF: bactéria não-fermentadora (não foi possível identificar gênero e espécie); NT: não testado; PA: *Pseudomonas aeruginosa*; SF: sulfonamida.

*Isolado com perfil sugestivo de ESBL, mas que necessita de confirmação por testes moleculares.

Resistente
 Resistência intermediária
 Sensível

O isolado CF3, uma *P. aeruginosa*, apresentou resistência a todos os aminoglicosídeos testados. Essa espécie é intrinsicamente resistente a diversos antimicrobianos (ENOCH et al., 2007), mas não a aminoglicosídeos. Assim, provavelmente, essa resistência foi adquirida por meio de plasmídeo ou devido a mutações (ATASSI et al., 2021). A resistência a aminoglicosídeos é extrema relevância devido ao fato dos aminoglicosídeos são importantes para o tratamento de infecções por *P. aeruginosa* principalmente em indivíduos portadores de fibrose cística, pois o tratamento das infecções por *P. aeruginosa* são tratadas principalmente por aminoglicosídeos (MANGIATERRA et al. 2020).

Apenas um estudo de perfil de multirresistência em Ostras de mangues foi realizado no Brasil nos últimos anos. O estudo demonstra que na Amazônia foram encontradas *E. coli* resistentes à cefalotina e à amoxicilina, porém sem ESBL (OLIVEIRA et al., 2020). A presente pesquisa demonstra um perfil de resistência de maior gravidade. Outro ponto de vista importante é com relação à segurança alimentar, visto que ostras são iguarias frequentemente consumidas sem cozimento, *in natura*, não havendo tratamento térmico para evitar a contaminação por microrganismos.

Estudos já evidenciam infecção alimentar por *Vibrio* spp. e vírus pelo consumo de frutos do mar crus e mal cozidos (SHIMOHATA; TAKAHASHI, 2010; HASSARD et al., 2017), visto isso encontrar bactérias como *E. coli*, *P. aeruginosa* e *K. pneumoniae* em amostras de ostra e sururu indicam que a população que consome está exposta a infecções por estes tipos de bactérias assim como por *Vibrio* spp. e vírus.

Os mangues são naturalmente ricos em matéria orgânica e favoráveis para o crescimento de diversas espécies, além de serem fonte de renda de diversas famílias, a contaminação desses ambientes podem causar um desequilíbrio tanto na esfera ambiental, quanto na esfera da saúde humana e na saúde animal (abordagem de Saúde Única - *One Health*) (MCEWEN et al. 2018; PALACIOS et al., 2021). Uma das formas de identificar contaminação por esgoto é a detecção da presença de bactérias comumente encontradas no trato intestinal dos seres humanos (AHMED et al. 2015). As bactérias multirresistentes, em geral, são habitualmente encontradas em hospitais, logo há indícios para a contaminação do ambiente onde foram coletados os bivalves por resíduos hospitalares não tratados corretamente.

3. CONCLUSÃO

O presente trabalho isolou bactérias gram-negativas de importância clínica multirresistentes, apresentando bactérias com resistência a mais de uma classe de antibióticos e com perfil para ESBL e AmpC. Apesar do estudo não contar com testes moleculares para confirmação do gênero e espécies dos isolados, além da impossibilidade de confirmar a resistência combinada de ESBL e AmpC em um isolado, justificado pela falta de reagentes e equipamentos disponíveis para o estudo, os resultados foram satisfatórios podendo identificar 12 bactérias multirresistentes, porém necessitando da continuidade para identificar os genes relacionados a cada mecanismo de resistência e a identificação molecular dos isolados não identificados. Esses resultados destacam a importância de estudos adicionais para uma melhor compreensão dos mecanismos de resistência presentes nas bactérias multirresistentes encontradas em alimentos e ambientes marinhos. A falta de recursos e reagentes pode limitar a capacidade de confirmação e caracterização completa dos isolados, mas os dados obtidos até o momento fornecem informações relevantes sobre a presença e prevalência desses patógenos resistentes.

É crucial ressaltar que a presença de bactérias multirresistentes em alimentos e ambientes marinhos é um alerta sobre o perigo do descaso com o meio ambiente e a poluição, que são fatores que contribuem para a pressão seletiva no surgimento e disseminação desses patógenos. Além disso, o surgimento de novos casos de infecção alimentar relacionados a essas bactérias multirresistentes reforça a necessidade de medidas de prevenção e controle mais. Portanto, os resultados deste estudo ressaltam a importância do papel do biomédico no rastreamento e controle de bactérias multirresistentes em alimentos e ambientes marinhos. Através de abordagens laboratoriais e estudos adicionais, o biomédico contribui para a identificação e caracterização desses patógenos, fornecendo subsídios para a implementação de medidas preventivas e o desenvolvimento de estratégias mais eficazes no combate à resistência antimicrobiana.

REFERÊNCIAS

ABUSHAHEEN, M. A. et al. **Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance.** Disease-a-Month, v. 66, n. 6, p. 100971, jun. 2020.

ADALVA LOPES MACHADO; RAYZA LIMA ARAÚJO; VIANA, Oscarina; et al. **Resistência antimicrobiana em cepas de Escherichia coli isoladas de pescado marinho comercializado na feira livre do Mucuripe - Fortaleza-CE, Brasil.** Boletim do Instituto de Pesca, v. 41, n. 4, p. 931–943, 2015. Disponível em: <<https://institutodepesca.org/index.php/bip/article/view/1085>>. Acesso em: 30 nov. 2022.

AKPAKA, P. E. et al. **Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) Produced by Gram-Negative Bacteria in Trinidad and Tobago.** International Journal of Microbiology, v. 2021, p. e5582755, 24 ago. 2021. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/ijmicro/2021/5582755/>. Acesso em: 23 nov. 22.

Aldred, K. J., Kerns, R. J., & Osheroff, N. (2014). **Mechanism of quinolone action and resistance.** Biochemistry, 53(10), 1565–1574.

AMIN, Mohammed Badrul; SAHA, Sumita Rani; ISLAM, Md Rayhanul; et al. **High prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance (PMQR) among E. coli from aquatic environments in Bangladesh.** PLOS ONE, v. 16, n. 12, p. e0261970, 2021. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0261970#pone.0261970.ref029>>. Acesso em: 30 nov. 2022.

Antimicrobial Resistance: A Primer. Medscape. Disponível em: <https://www.medscape.com/viewarticle/729196_2?reg=1>. Acesso em: 30 nov. 2022.

Anvisa. **ANTIMICROBIANOS - BASES TEÓRICAS E USO CLÍNICO.** Disponível em: https://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/polimixinas.htm#:~:text=H%C3%A1%20duas%20polimixinas%20disp%C3%ADveis%20comercialmente>. Acesso em: 24 nov. 2022.

ATASSI, Giancarlo; SCHEETZ, Marc; NOZICK, Sophia; et al. **Genomics of Aminoglycoside Resistance in Pseudomonas aeruginosa Bloodstream Infections at a United States Academic Hospital.** 2021. Disponível em: <<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.15.21249897v1.full>>. Acesso em: 30 nov. 2022.

ASLAM, Bilal; KHURSHID, Mohsin; ARSHAD, Muhammad Imran; et al. **Antibiotic Resistance: One Health** One World Outlook. Frontiers in Cellular and Infection

Baker-Austin, C., Oliver, J. D., Alam, M., Ali, A., Waldor, M. K., Qadri, F., & Martinez-Urtaza, J. (2019). **Vibrio spp infections.** Nature reviews. Disease primers, 5(1), 1-22.

BECKER, Bernd ; COOPER, Matthew A. **Aminoglycoside Antibiotics in the 21st Century**. ACS Chemical Biology, v. 8, n. 1, p. 105–115, 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23110460/>>. Acesso em: 30 nov. 2022.

Bertoncheli, Claudia de Mello e Hörner, Rosmari. **Uma revisão sobre metalo- β -lactamases**. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas [online]. 2008, v. 44, n. 4 [Acessado 25 Julho 2022], pp. 577-599. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1516-93322008000400005>>. Epub 27 Jan 2009. ISSN 1516-9332. <https://doi.org/10.1590/S1516-93322008000400005>.

BI, Dexi; XIE, Yingzhou; TAI, Cui; et al. **A Site-Specific Integrative Plasmid Found in Pseudomonas aeruginosa Clinical Isolate HS87 along with A Plasmid Carrying an Aminoglycoside-Resistant Gene**. PLOS ONE, v. 11, n. 2, p. e0148367, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26841043/>>. Acesso em: 30 nov. 2022.

BRÍGIDA, Ana. **As doenças infecciosas e a história dos antibióticos**. Bdigital.ufp.pt, 2013. Disponível em: <<https://bdigital.ufp.pt/handle/10284/5524>>. Acesso em: 30 nov. 2022.

BIRKETT, C.I.; D.A. ENOCH; LUDLAM, H.A. **Non-fermentative Gram-negative bacteria**. International Journal of Antimicrobial Agents, v. 29, p. S33–S41, 2007. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924857907721763?via%3Dihub>>. Acesso em: 30 nov. 2022.

BUERIS, V. et al. **Convergence of virulence and resistance in international clones of WHO critical priority enterobacteriales isolated from Marine Bivalves**. Scientific Reports, v. 12, n. 1, p. 5707, 5 abr. 2022. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-022-09598-8>>. Acesso em 10 de Out. 2022.

Beta-lactam resistance in Escherichia coli: ESBL, AmpC and carbapenemases - Module G-specific resistances. Disponível em: <<https://pt.coursera.org/lecture/antimicrobial-resistance/b>>

C REYGAERT, Wanda. **An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria**. AIMS Microbiology, v. 4, n. 3, p. 482–501, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6604941/>>. Acesso em: 30 nov. 2022.

Caniaux, I., van Belkum, A., Zambardi, G., Poirel, L., & Gros, M. F. (2016). **MCR: modern colistin resistance**. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 36(3), 415–420. doi:10.1007/s10096-016-2846-y. Acesso em: 22 nov. 2022.

CARVALHO, Y. N. T. DE. **Avaliação do perfil de susceptibilidade de bacilos Gram-negativos isolados de cultura de vigilância ao imipenem e polimixina B**. repositorio.ufrn.br, 19 abr. 2021.

CERDEIRA, Louise; MONTE, Daniel F.M.; FUGA, Bruna; et al. **Genomic insights of Klebsiella pneumoniae isolated from a native Amazonian fish reveal wide**

resistome against heavy metals, disinfectants, and clinically relevant antibiotics. Genomics, v. 112, n. 6, p. 5143–5146, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32916256/>>. Acesso em: 30 nov. 2022.

CHAGAS, T. P. G. **Deteção de bactérias multirresistentes aos antimicrobianos em esgoto hospitalar no Rio de Janeiro.** www.arca.fiocruz.br, 2011.

CHRISTAKI, E.; MARCOU, M.; TOFARIDES, A. Antimicrobial Resistance in Bacteria: Mechanisms, Evolution, and Persistence. Journal of Molecular Evolution, 28 out. 2019.

CLSI. **Performance standards for antimicrobial susceptibility testing.** In: CLSI Supplement M100, 32nd ed. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2022.

CRECENCIO¹, R. et al. **RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA ASSOCIADA A PRESENÇA DE BETA- LACTAMASES DE ESPECTRO ESTENDIDO (ESBLs) EM ISOLADOS DE E. coli.** [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://www.udesc.br/arquivos/ceo/id_cpmenu/778/9__Mestrado_Zoo__Lenita_Stefani_Regiane_Crecencio__SM_15190625152513_778.pdf>. Acesso em: 18 jul. 2022.

DALMARCO, E. et al. **Identificação Laboratorial de β -Lactamases de Espectro Estendido (ESBLs) - Revisão.** RBAC, v. 38, n. 3, p. 171–177, 2006.

DARPHORN, Tania S.; BEL, Keshia; KOENDERS-VAN SINT ANNELAND, Belinda B.; et al. **Antibiotic resistance plasmid composition and architecture in Escherichia coli isolates from meat.** Scientific Reports, v. 11, n. 1, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33483623/>>. Acesso em: 30 nov. 2022.

DE FREITAS, F.; NUNES, V. Universidade Federal Rural de Pernambuco Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal Tropical **SANIDADE DE OSTRAS (Crassostrea rhizophorae) CULTIVADAS NA RESERVA EXTRATIVISTA MARINHA BAÍA DO IGUAPE, BAHIA.** [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<http://www.tede2.ufrpe.br:8080/tede/bitstream/tede2/7310/2/Fernanda%20de%20Freitas%20Virginio%20Nunes.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2022.

DEVER, L. A. **Mechanisms of Bacterial Resistance to Antibiotics.** Archives of Internal Medicine, v. 151, n. 5, p. 886, 1 maio 1991.

Deteção de Resistência em Bacilos Gram-Negativos. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<http://brcast.org.br/wp-content/uploads/2019/10/BRCAST-MECANISMOS-DE-RESISTENCIA-GN-MACEIO.pdf>>.

DIGITAL, B. Cesan divulga regras para receber esgoto dos estabelecimentos de saúde. Disponível em: <<https://www.cesan.com.br/noticias/cesan-divulga-regras-para-receber-esgoto-dos-estabelecimentos-de-saude/>>. Acesso em: 18 jul. 2022.

DISSE, M. A. SIMI. Segurança no Consumo de Moluscos Bivalves. Disponível em: <<https://portalefood.com.br/artigos/seguranca-no-consumo-de-moluscos->

GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. DA S.; PUPO, M. T. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. *Química Nova*, v. 33, n. 3, p. 667–679, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/dhKT3h4ZxxvsQdkzyZ4VnpB/?lang=pt#>. Acesso em: 22 nov. 2022.

GUTIÉRREZ RAMÍREZ, L. A.; MONTOYA, O. I.; VÉLEZ ZEA, J. M. Probióticos: uma alternativa de produção limpa e de substituição aos antibióticos promotores de crescimento na alimentação animal. *Producción + Limpia*, v. 8, n. 1, p. 135–146, 1 jan. 2013. Disponível em: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S1909-04552013000100010&script=sci_abstract&lng=pt

HASSARD, Francis; SHARP, Jasmine H.; TAFT, Helen; et al. Critical Review on the Public Health Impact of Norovirus Contamination in Shellfish and the Environment: A UK Perspective. *Food and Environmental Virology*, v. 9, n. 2, p. 123–141, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28176295/>. Acesso em: 30 nov. 2022.

HENRIOT, Charles P; MARTAK, Daniel; CUENOT, Quentin; et al. Occurrence and ecological determinants of the contamination of floodplain wetlands with *Klebsiella pneumoniae* and pathogenic or antibiotic-resistant *Escherichia coli*. *FEMS Microbiology Ecology*, v. 95, n. 8, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31234204/>. Acesso em: 30 nov. 2022.

HOOPER, David C. ; JACOBY, George A. Topoisomerase Inhibitors: Fluoroquinolone Mechanisms of Action and Resistance. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, v. 6, n. 9, p. a025320, 2016. Disponível em: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/6/9/a025320.full>. Acesso em: 30 nov. 2022.

IMRAN, Mohmmad; AHMAD, Mohammad Naiyaz; DASGUPTA, Arunava; et al. Novel approaches for the treatment of infections due to multidrug-resistant bacterial pathogens. *Future Medicinal Chemistry*, v. 14, n. 15, p. 1133–1148, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35861021/>. Acesso em: 30 nov. 2022.

JACOBY, G. A. AmpC -Lactamases. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 22, n. 1, p. 161–182, 1 jan. 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19136439/>. Acesso em: 23 nov. 22.

JANAINA, C. et al. Revisão bibliográfica de antibióticos beta-lactâmicos. [s.l.: s.n.]. Disponível em: https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/10/085_Revis%C3%A3o-bibliogr%C3%A1fica-de-antibi%C3%B3ticos-beta-lact%C3%A2micos-982-a-995.pdf.

JARLIER, V. et al. Extended broad-spectrum β -lactamases conferring transferable resistance to newer β -lactam agents in Enterobacteriaceae: hospital prevalence and susceptibility patterns. *Rev Infect Dis*, v. 10, n. 4, p. 867-878, 1988.

Krumperman, P. H. (2018). Multiple antibiotic resistance indexing of *Escherichia coli* to identify high-risk sources of fecal contamination of foods. *Applied and Environmental Microbiology*, 84(5), e00277-18.

LAGACÉ-WIENS, Philippe RS; NICHOL, Kim A; NICOLLE, Lindsay E; et al. ESBL Genotypes in Fluoroquinolone-Resistant and Fluoroquinolone-Susceptible ESBL-Producing *Escherichia coli* Urinary Isolates in Manitoba. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, v. 18, n. 2, p. 133–137, 2007. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/cjidmm/2007/848194/>>. Acesso em: 30 nov. 2022.

Laroche, E., Pawlak, B., Berthe, T., & Skurnik, D. (2021). The ocean as a source of antimicrobial resistance dissemination: A one health perspective. *Marine drugs*, 19(2), 89.

LIMA, C. C.; BENJAMIM, S. C. C.; SANTOS, R. F. S. DOS. Mecanismo de resistência bacteriana frente aos fármacos: uma revisão. *CuidArte, Enferm*, p. 105–113, 2017.

LOPATEK, Magdalena; WIECZOREK, Kinga ; OSEK, Jacek. Prevalence and Antimicrobial Resistance of Bacterial Foodborne Pathogens Isolated from Raw Bivalve Molluscs Subjected to Consumption in Poland during a Ten-Year Period. *Foods*, v. 11, n. 21, p. 3521, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36360134/>>. Acesso em: 30 nov. 2022.

LV, B. et al. Vessel transport of antibiotic resistance genes across oceans and its implications for ballast water management. *Chemosphere*, v. 253, p. 126697, 1 ago. 2020.

Manual pratico de analise de agua 2. [s.l: s.n.]. Disponível em: <http://www.funasa.gov.br/site/wp-content/files_mf/manual_pratico_de_analise_de_agua_2.pdf>. Acesso em: 22 nov. 2022.

MANUELA, A. Farmacologia dos antibióticos aminoglicosídeos. *Bdigital.ufp.pt*, 2017. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/handle/10284/6570>. Acesso em: 22 nov. 2022.

Marathe, N. P., Shetty, S. A., Shouche, Y. S., Larsson, D. G., & Flach, C. F. (2020). A framework for prioritizing and quantifying the risk of antibiotic resistance genes in food production systems. *PLoS ONE*, 15(4), e0232143.

Mangiaterra, G., Cedraro, N., Citterio, B., Simoni, S., Vignaroli, C., & Biavasco, F. (2020). Diffusion and Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* Aminoglycoside Resistance in an Italian Regional Cystic Fibrosis Centre. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. doi:10.1007/5584_2020_570

MARIA, D. et al. THE INDISCRIMINATE USE OF ANTIBIOTICS: A NARRATIVE APPROACH TO LITERATURE. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://www.fvj.br/revista/wp-content/uploads/2019/11/2_IS_20181.pdf>.

MCEWEN, Scott A. ; COLLIGNON, Peter J. Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. *Microbiology Spectrum*, v. 6, n. 2, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29600770/>>. Acesso em: 30 nov. 2022.

Mechanism of Quinolone Action and Resistance. ACS Publications. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/bi5000564>>. Acesso em: 30 nov. 2022.

Mendes, Carlos Alberto Caldeira e Burdmann, Emmanuel A Polimixinas: revisão com ênfase na sua nefrotoxicidade. *Revista da Associação Médica Brasileira* [online]. 2009, v. 55, n. 6 [Acessado 22 Novembro 2022] , pp. 752-759. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0104-42302009000600023>>. Epub 25 Fev 2010. ISSN 1806-9282. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302009000600023>. Acesso em: 22 nov. 2022.

MENDES, R. E. et al. Metallo-beta-lactamases. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 42, n. 2, p. 103–113, abr. 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpm/a/BQBqSDGZx7GkGjChHb7w7pm/?lang=pt>.

Mendes, R. E., Jones, R. N., & Sader, H. S. (2009). Resistance surveillance program report for selected European nations (2005). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 65(4), 390–399.

MEURER, Rafael. Pesquisa de resistência aos antimicrobianos de enterobactérias isoladas em aves marinhas, no Sul do Brasil. *Ufrgs.br*, 2020. Disponível em: <<https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/220522>>. Acesso em: 30 nov. 2022.

MICHALSKA, A. D. et al. Prevalence of resistance to aminoglycosides and fluoroquinolones among *Pseudomonas aeruginosa* strains in a University Hospital in Northeastern Poland. *Brazilian Journal of Microbiology*, v. 45, p. 1455–1458, 1 dez. 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjm/a/VZKLW4RqPNxkxCrYbNyXPFc/?lang=en>. Acesso em: 24 nov. 2022.

Microbiology, v. 11, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34900756/>>. Acesso em: 30 nov. 2022.

MOFFATT, Jennifer H.; HARPER, Marina ; BOYCE, John D. Mechanisms of Polymyxin Resistance. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, p. 55–71, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31364071/>>. Acesso em: 30 nov. 2022.

Mohamudha, Parveen R., Harish, BN e Parija, SC. AmpC beta lactamases entre isolados clínicos Gram negativos de um hospital terciário, sul da Índia. *Revista Brasileira de Microbiologia* [online]. 2010, v. 41, n. 3 [Acessado em 18 de novembro de 2022], pp. 596-602. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1517-83822010000300009>>. Epub 02 de junho de 2010. ISSN 1678-4405. <https://doi.org/10.1590/S1517-83822010000300009>.

MONTE, D. F. et al. Genome Sequencing of an *Escherichia coli* Sequence Type 617 Strain Isolated from Beach Ghost Shrimp (*Callichirus major*) from a Heavily Polluted

Ecosystem Reveals a Wider Resistome against Heavy Metals and Antibiotics. *Microbiology Resource Announcements*, v. 8, n. 3, 17 jan. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30687831/>> Acesso: 10 out. 2022.

MONTEZZI, Lara Feital; CAMPANA, Eloiza Helena; CORRÊA, Laís Lisboa; et al. **Occurrence of carbapenemase-producing bacteria in coastal recreational waters**. *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 45, n. 2, p. 174–177, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25499185/>>. Acesso em: 30 nov. 2022.

MOSTEO, R.; GOÑI, P.; MIGUEL, N.; et al. **Bioaccumulation of pathogenic bacteria and amoeba by zebra mussels and their presence in watercourses**. *Environmental Science and Pollution Research*, v. 23, n. 2, p. 1833–1840, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26400243/>>. Acesso em: 30 nov. 2022.

NAHAR, S. et al. **Efficacy of flavourzyme against Salmonella Typhimurium, Escherichia coli, and Pseudomonas aeruginosa biofilms on food-contact surfaces**. *International Journal of Food Microbiology*, v. 336, p. 108897, 2 jan. 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168160520303913?via%3Dihub>. Acesso em 23 nov. 2022.

NORBERG, Peter; BERGSTRÖM, Maria ; HERMANSSON, Malte. **Complete Nucleotide Sequence and Analysis of Two Conjugative Broad Host Range Plasmids from a Marine Microbial Biofilm**. *PLOS ONE*, v. 9, n. 3, p. e92321, 2014. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0092321>>. Acesso em: 30 nov. 2022.

NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/Anvisa No 08/2021 - Notificação dos Indicadores Nacionais das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e Resistência Microbiana (RM) – ano: 2022 — Português (Brasil). Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/nota-tecnica-gvims-ggtes-anvisa-no-08-2021-notificacao-dos-indicadores-nacionais-das-infecoes-relacionadas-a-assistencia-a-saude-iras-e-resistencia-microbiana-rm-2013-ano-2022/view>>. Acesso em: 1 maio. 2022.

OELSCHLAEGER, Peter. **β-Lactamases: Sequence, Structure, Function, and Inhibition**. *Biomolecules*, v. 11, n. 7, p. 986, 2021. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2218-273X/11/7/986>>. Acesso em: 30 nov. 2022.

OLIVEIRA, Amanda M.S.; BARAÚNA, Rafael A.; MARCON, Davi J.; et al. **Occurrence, antibiotic-resistance and virulence of E. coli strains isolated from mangrove oysters (Crassostrea gasar) farmed in estuaries of Amazonia**. *Marine Pollution Bulletin*, v. 157, p. 111302, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32658670/>>. Acesso em: 30 nov. 2022.

PALACIOS, Oskar A.; ADAME-GALLEGOS, Jaime Raúl; RIVERA-CHAVIRA, Blanca Estela; et al. Antibiotics, **Multidrug-Resistant Bacteria, and Antibiotic Resistance**

Genes: Indicators of Contamination in Mangroves? *Antibiotics*, v. 10, n. 9, p. 1103, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34572685/>>. Acesso em: 30 nov. 2022.

Past and Present Perspectives on β -Lactamases | Antimicrobial Agents and Chemotherapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Disponível em: <<https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.01076-18>>. Acesso em: 30 nov. 2022.

PEREIRA, Ingrid Cristine Guimarães et al. **Ambiente marinho e resistência bacteriana aos antimicrobianos: impacto à saúde humana.** *Acta Scientiae et Technicae*, [S.l.], v. 7, n. 2, p. 65-80, jul. 2020. ISSN 2317-8957. Disponível em: <<http://www.uezo.rj.gov.br/ojs/index.php/ast/article/view/281>>. Acesso em: 26 jul. 2022. doi: <https://doi.org/10.17648/uezo-ast-v7i2.281>.

POIREL, L.; CATTOIR, V.; NORDMANN, P. **Is plasmid-mediated quinolone resistance a clinically significant problem?** *Clinical Microbiology and Infection*, v. 14, n. 4, p. 295–297, abr. 2008. Disponível em: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)62799-3/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)62799-3/fulltext). Acesso em: 23 nov. 2022.

Qualidade das águas das praias de Vitória. Disponível em: <<https://www.vitoria.es.gov.br/balneabilidade.php#>>. Acesso em: 18 jul. 2022.

RAMIREZ, Maria S. ; TOLMASKY, Marcelo E. Aminoglycoside modifying enzymes. **Drug Resistance Updates**, v. 13, n. 6, p. 151–171, 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20833577/>>. Acesso em: 30 nov. 2022.

REDGRAVE, Liam S.; SUTTON, Sam B.; WEBBER, Mark A.; et al. **Fluoroquinolone resistance: mechanisms, impact on bacteria, and role in evolutionary success.** *Trends in Microbiology*, v. 22, n. 8, p. 438–445, 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0966842X14000894?casa_token=nsjNor4EhaUAAAAA:kh4XjH8SGAzBHKV2K26JGB9WUbtFhEhCIACHOUy8u611UylurTfS5b_zpwe5BBM0f8e8Xg9VHSm-l>. Acesso em: 30 nov. 2022.

Rhouma, M., Letellier, A., & Gaucher, M. L. (2021). **Methods to detect antimicrobial resistance in pathogenic bacteria: A review.** *Journal of Microbiological Methods*, 189, 106-120.

SAMPAIO, J. L. M.; GALES, A. C. **Antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae in Brazil: focus on β -lactams and polymyxins.** *Brazilian Journal of Microbiology*, v. 47, p. 31–37, 1 dez. 2016.

SANTOS, Neusa de Queiroz. **A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar.** *Texto & Contexto - Enfermagem* [online]. 2004, v. 13, n. spe [Acessado 22 Novembro 2022] , pp. 64-70. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0104-07072004000500007>>. Epub 28 Mar 2011. ISSN 1980-265X. <https://doi.org/10.1590/S0104-07072004000500007>.

SELLERA, Fábio P.; FERNANDES, Miriam R.; MOURA, Quézia; et al. **Extended-spectrum- β -lactamase (CTX-M)-producing *Escherichia coli* in wild fishes from a polluted area in the Atlantic Coast of South America.** *Marine Pollution Bulletin*, v. 135, p. 183–186, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30301029/>>. Acesso em: 30 nov. 2022.

SHIMOHATA, Takaaki ; TAKAHASHI, Akira. **Diarrhea induced by infection of *Vibrio parahaemolyticus*.** *The Journal of Medical Investigation*, v. 57, n. 3,4, p. 179–182, 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20847516/>>. Acesso em: 30 nov. 2022.

SIMCOX, Lee J.; PEREIRA, Rui P. A.; WELLINGTON, Elizabeth M. H.; et al. **Boron Doped Diamond as a Low Biofouling Material in Aquatic Environments: Assessment of *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Formation.** *ACS Applied Materials & Interfaces*, v. 11, n. 28, p. 25024–25033, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31260250/>>. Acesso em: 30 nov. 2022.

SOUZA, Jefferson de Freitas; FLAVIA RODRIGUES DIAS ; DE, Gerica. **RESISTÊNCIA BACTERIANA AOS ANTIBIÓTICOS.** *Revista JRG de Estudos Acadêmicos*, v. 5, n. 10, p. 281–293, 2022. Disponível em: <<http://www.revistajrg.com/index.php/jrg/article/view/364>>. Acesso em: 30 nov. 2022.

SACRAMENTO, Andrey G.; FERNANDES, Miriam R.; SELLERA, Fábio P.; et al. **Genomic analysis of MCR-1 and CTX-M-8 co-producing *Escherichia coli* ST58 isolated from a polluted mangrove ecosystem in Brazil.** *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, v. 15, p. 288–289, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30404044/>>. Acesso em: 30 nov. 2022.

SERRA-BURRIEL, Miquel; KEYS, Matthew; CAMPILLO-ARTERO, Carlos; et al. **Impact of multi-drug resistant bacteria on economic and clinical outcomes of healthcare-associated infections in adults: Systematic review and meta-analysis.** *PLOS ONE*, v. 15, n. 1, p. e0227139, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31923281/>>. Acesso em: 30 nov. 2022.

SIM, Choon K.; KASHAF, Sara Saheb; STACY, Apollo; et al. **A mouse model of occult intestinal colonization demonstrating antibiotic-induced outgrowth of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*.** *Microbiome*, v. 10, n. 1, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35272717/>>. Acesso em: 30 nov. 2022.

SIMCOX, Lee J.; PEREIRA, Rui P. A.; WELLINGTON, Elizabeth M. H.; et al. **Boron Doped Diamond as a Low Biofouling Material in Aquatic Environments: Assessment of *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Formation.** *ACS Applied Materials & Interfaces*, v. 11, n. 28, p. 25024–25033, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31260250/>>. Acesso em: 30 nov. 2022.

SILVA, Quezia. **Resistência bacteriana a antimicrobianos em uma comunidade remota da floresta amazônica.** [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42132/tde-19022018-113736/publico/QueziaMouradaSilva_Doutorado_I.pdf>. Acesso em: 1 maio. 2022.

Silva, Rafael Almeida da et al. **Resistência a Antimicrobianos: a formulação da resposta no âmbito da saúde global**. Saúde em Debate [online]. v. 44, n. 126 [Acessado 10 Junho 2022], pp. 607-623. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0103-1104202012602>>. ISSN 2358-2898. <https://doi.org/10.1590/0103-1104202012602>.

TAMMA, Pranita D; AITKEN, Samuel L; BONOMO, Robert A; et al. **Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and Pseudomonas aeruginosa with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. aeruginosa)**. Clinical Infectious Diseases, v. 72, n. 7, p. e169–e183, 2020. Disponível em: <<https://academic.oup.com/cid/article/72/7/e169/5940736?login=false>>. Acesso em: 30 nov. 2022.

Urtuvia, V., Maturana, N., Acevedo, F., Peña, C., & Díaz-Barrera, A. (2019). **Antimicrobial alternatives for food-producing animals**. Microorganisms, 7(3), 69.

Varges, R., Araújo, P. R., de Sousa, O. V., & Sousa, J. R. (2022). **Detection and molecular characterization of multidrug-resistant bacteria in food**. Frontiers in Microbiology, 13, 818.

VASOO, Shawn; BARRETO, Jason N. ; TOSH, Pritish K. **Emerging Issues in Gram-Negative Bacterial Resistance**. Mayo Clinic Proceedings, v. 90, n. 3, p. 395–403, 2015. Disponível em: <[https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(14\)01078-7/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(14)01078-7/fulltext)>. Acesso em: 30 nov. 2022.

VEIGA, R. P.; PAIVA, J.-A. **Pharmacokinetics–pharmacodynamics issues relevant for the clinical use of beta-lactam antibiotics in critically ill patients**. Critical Care, v. 22, n. 1, 24 set. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30244674/>. Acesso em: 23 nov. 22.

WASIŃSKI, B. **Extra-intestinal pathogenic Escherichia coli – threat connected with food-borne infections**. Annals of Agricultural and Environmental Medicine, v. 26, n. 4, p. 532–537, 19 dez. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31885224/>. Acesso em: 23 nov. 2022.

WERTH, B. J. **Visão geral de bactérias**. Disponível em: <<https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/doen%C3%A7as-infecciosas/bact%C3%A9rias-e-f%C3%A1rmacos-antibacterianos/vis%C3%A3o-geral-de-bact%C3%A9rias>>. Acesso em: 22 nov. 2022.

WORLD HEALTH ORGANISATION. **Antimicrobial resistance**. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.

XU, Z. et al. **Effect of aminoglycosides on the pathogenic characteristics of microbiology**. Microbial Pathogenesis, v. 113, p. 357–364, dez. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28867624/>. Acesso em: 23 nov. 2022.

YANG, Qiwen; POGUE, Jason M.; LI, Zekun; et al. **Agents of Last Resort**. *Infectious Disease Clinics of North America*, v. 34, n. 4, p. 723–750, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33011049/>>. Acesso em: 30 nov. 2022.