



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA

**RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA EM CEPAS
BACTERIANAS ISOLADAS DE CELULITE AVIÁRIA**

MILENA MENDONÇA DOS SANTOS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM SAÚDE ANIMAL

BRASÍLIA /DF

JUNHO/2012



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA

RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA EM CEPAS BACTERIANAS ISOLADAS DE CELULITE AVIÁRIA

MILENA MENDONÇA DOS SANTOS

ORIENTADORA: ANGELA PATRÍCIA SANTANA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM SAÚDE ANIMAL

PUBLICAÇÃO: 055/2012

BRASÍLIA/DF
JUNHO/2012

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA E CATALOGAÇÃO

SANTOS, M. M. dos. **Resistência antimicrobiana em cepas bacterianas isoladas de celulite aviária.** Brasília: Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília, 2012, 66p. Dissertação de Mestrado.

Documento formal, autorizando reprodução desta dissertação de mestrado para empréstimo ou comercialização, exclusivamente para fins acadêmicos, foi passado pelo autor à Universidade de Brasília e acha-se arquivado na Secretaria do Programa. O autor reserva para si os outros direitos autorais, de publicação. Nenhuma parte desta dissertação de mestrado pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor. Citações são estimuladas, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRAFICA

Santos, Milena Mendonça dos
Resistência antimicrobiana em cepas bacterianas isoladas de celulite aviária. / Milena Mendonça dos Santos; orientação de Ângela Patrícia Santana – Brasília, 2012. 66p. :il.
Dissertação de Mestrado (M) – Universidade de Brasília/Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, 2012.
1. Celulite aviária. 2. Abatedouro frigorífico. 3. Genes de resistência. 4. Condenação de carcaça de frango. I. Santos, M. M. dos. II. Título.

CDD ou CDU
Agris / FAO



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA

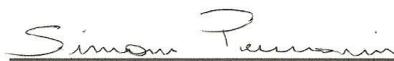
**RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA EM CEPAS
BACTERIANAS ISOLADAS DE CELULITE AVIÁRIA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO SUBMETIDA
AO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
SAÚDE ANIMAL, COMO PARTE DOS
REQUISITOS NECESSÁRIOS À OBTENÇÃO
DO GRAU DE MESTRE EM SAÚDE ANIMAL

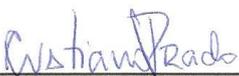
APROVADA POR:



ANGELA PATRICIA SANTANA. PROF.DR^a. UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
(ORIENTADOR)



SIMONE PERECMANIS. PROF.DR^a. UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
(EXAMINADOR INTERNO)



CRISTIANO SALES PRADO. PROF. DR. UNIVERSIDADE FEDERAL DE
GOIAS
(EXAMINADOR EXTERNO)

Brasília, 20 de junho de 2012

IV

IV

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me concedido esta oportunidade e por ter me capacitado para que eu pudesse chegar até aqui.

A minha mãe que me apoiou durante esses anos de mestrado e agradeço também a minha família pelo apoio e compreensão.

A minha orientadora e amiga, Angela Patrícia Santana, que acreditou na minha capacidade e me acompanhou durante esta etapa da minha carreira acadêmica.

Aos meus colegas de laboratório, Nara Rúbia, Pâmela, Patrícia Helena, Patrícia Renault, Ana Cláudia, Hudson, Igor.

Aos colegas do laboratório de Terapia gênica que sempre foram prontos a ajudar durante o desenvolvimento do trabalho.

Ao DPP e a CAPES pelo apoio financeiro.

SUMÁRIO

RESUMO.....	VII
ABSTRACT.....	VIII
CAPÍTULO I.....	1
INTRODUÇÃO.....	1
OBJETIVOS.....	23
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	24
CAPITULO II.....	34
RESISTENCIA ANTMICROBIANA EM CEPAS BACTERIANAS ISOLADAS DE CELULITE AVIÁRIA.....	34
INTRODUÇÃO.....	34
MATERIAIS E MÉTODOS.....	35
RESULTADOS.....	40
DISCUSSÃO.....	43
CONCLUSÃO.....	49
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	51
CAPITULO III.....	57
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	57

RESUMO

A celulite aviária é considerada uma das principais causas de condenação de carcaças de frangos de corte no Brasil e em outros países. O objetivo deste trabalho foi identificar as lesões de celulite de acordo com o Serviço de Inspeção Federal responsável pelo abatedouro frigorífico localizado no Estado de Goiás, realizar o isolamento microbiológico das lesões de celulite aviária, verificar o perfil de resistência antimicrobiana através da realização de antibiograma e promover uma pesquisa de genes de resistência antimicrobiana através da reação em cadeia da polimerase. Foram analisadas 25 amostras de lesões de celulite aviária, das quais foram isoladas 30 cepas bacterianas, sendo 11 (37%) cepas de *Escherichia coli*, 9 (30%) cepas de *Staphylococcus epidermidis*, 7 (23%) cepas de *Proteus mirabilis* e 3 (10%) cepas de *Manheimia haemolytica*. O teste de susceptibilidade antimicrobiana demonstrou que todas as cepas bacterianas isoladas apresentaram resistência a pelo menos um antimicrobiano, das quais todas (100%) as cepas de *E.coli* e *Proteus mirabilis* foram resistentes à penicilina, eritromicina e espiramicina, 8 (88,89%) cepas de *Staphylococcus epidermidis* foram resistentes à penicilina e ampicilina. Duas cepas de *E. coli* (18,19%) e duas de *P. mirabilis* (14,29%) e uma cepa de *S. epidermidis* (11,11%) foram resistentes ao cloranfenicol. Foram detectados os genes de resistência antimicrobiana *tet(B)* em cepas de *E. coli*, *P. mirabilli* e *S. epidermidis*, sendo este o mais encontrado, seguido pelo *Sul1* detectado em todas as espécies bacterianas identificadas, *tet(A)* em cepas de *E. coli* e *S. epidermidis*, *SHV* em cepas de *E. coli*, *P. mirabilis* e *S. epidermidis*, *tet(C)* em uma cepa de *Manheimia haemolytica* e *cat1* em uma cepa de *P. mirabilis*. O isolamento de cepas bacterianas com resistência antimicrobiana em lesões de celulite aviária, observados neste estudo tanto no teste de antibiograma como na detecção de genes de resistência, sugerem um possível problema para a saúde pública, devido à capacidade que esses microrganismos apresentam de transmitir genes de resistência antimicrobiana para outros microrganismos presentes na microbiota intestinal de humanos e animais, podendo inviabilizar o uso destas drogas para uso clínico.

Palavras-chave: celulite aviária, abatedouro frigorífico, genes de resistência, condenação de carcaças de frango.

ABSTRACT

The avian cellulitis is considered a major cause of condemnation of carcasses of broiler chickens in Brazil and other countries. The objective of this study was to identify lesions of cellulitis according to the Federal Inspection Service responsible for the slaughterhouse located in the State of Goiás, perform the microbiological isolation of avian cellulitis lesions, to verify the antimicrobial resistance profile by antibiogram test and promote research of antimicrobial resistance genes by polymerase chain reaction. A total of 25 samples of avian cellulitis lesions were analyzed, from which 30 bacterial strains were isolated. There were eleven (37%) strains of *Escherichia coli*, nine (30%) strains of *Staphylococcus epidermidis*, seven (23%) strains of *Proteus mirabilis* and three (10%) strains of *Manheimia haemolytica*. The antibiogram test showed that all strains were resistant to at least one antimicrobial. All strains of *E.coli* and *P. mirabilis* were resistant to penicillin, erythromycin and spiramycin, eight (88.89%) strains of *Staphylococcus epidermidis* were resistant to penicillin and ampicillin. Two strains of *E. coli* (18.19%), two strains of *P. mirabilis* (14.29%) and one strain of *S. epidermidis* (11.11%) were resistant to chloramphenicol. We detected genes of antimicrobial resistance as *tet(B)* in strains of *E. coli*, *S. epidermidis* and *P. mirabilis*, the latter being the most observed gene. Genes of antimicrobial resistance *Sul1* were detected in all bacterial species, *tet(A)* in strains of *E. coli* and *S. epidermidis*, *SHV* in strains of *E. coli*, *S. epidermidis* and *P. mirabilis*, *tet(C)* in one strain of *Manheimia haemolytica* and *cat1* in one strain of *Proteus mirabilis*. The results obtained in this work suggest a potential problem for public health, due the ability of this microorganisms to transmit genes of the antimicrobial resistance to other microorganisms presents in the intestinal tract of humans and animals, which may affect the usage of these drugs for clinical-medical treatment.

Key-words: Avian cellulitis, Slaughterhouse, resistance genes, condemnations of carcass from broiler.

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO

A avicultura brasileira, nas últimas décadas, vem se destacando no cenário internacional. Segundo a UBABEF, União Brasileira de Avicultura (2011), a produção de carne de frango chegou a 12,230 milhões de toneladas em 2010, em um crescimento de 11,38% em relação a 2009, quando foram produzidas 10,980 milhões de toneladas. Com este desempenho o Brasil se aproxima da China, hoje o segundo maior produtor mundial, cuja produção de 2010 teria somado 12,550 milhões de toneladas, abaixo apenas dos Estados Unidos, com 16,648 milhões de toneladas, conforme projeções do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA). O crescimento em 2010 foi impulsionado principalmente pelo aumento de consumo de carne de frango e pela expansão de 5,1% nas exportações sendo o Oriente Médio a principal região de destino da carne de frango brasileira, sendo importadas 1,365 milhão de toneladas em 2010, ainda que isto tenha representado 0,1% a menos em relação a 2009.

Apesar do grande crescimento nesta última década em termos de volume produzido e vendido, existem fatores que despertam preocupação. Estes fatores estão relacionados com as etapas de produção da carne de frango, como a criação, o transporte e o abate das aves diminuem o resultado da agroindústria de forma significativa, exercendo pressão com o aumento do custo dos insumos de

produção, diminuição da receita e a pressão contínua para melhorar o retorno sobre investimentos dos acionistas (SAKAMOTO & BORNIA, 2005). A otimização operacional para a obtenção de melhores resultados e rendimentos dentro das plantas abatedoras, em parceria com os criadores de frango, impacta diretamente nos resultados da indústria do frango, desta forma o aproveitamento de carcaças inteiras é o indicador principal do retorno do investimento (FILHO, 2009).

Para alcançar a posição de liderança no mercado mundial, o processamento e a inspeção industrial sofreram evoluções com o objetivo de adequar os produtos às exigências do mercado, onde se inclui o rígido controle sanitário no abate, processamento, estocagem e expedição visando minimizar os riscos de agentes etiológicos transmissíveis por alimentos e garantir a qualidade do produto (ANDRADE, 2005; VIEIRA *et al.*, 2006).

São várias as enfermidades que causam enormes prejuízos à indústria avícola devido ao critério de julgamento do médico veterinário, dentre elas temos as fraturas e contusões, aerossaculite entre outras que acarretam em condenações das carcaças e/ou vísceras na linha de inspeção durante o abate. De acordo com a Portaria nº210 de 10/11/1998 do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (BRASIL, 1998), qualquer órgão ou partes da carcaça que estiverem afetados por um processo inflamatório, como a celulite, deverá ser retirado, e se existir evidência de caráter sistêmico da patologia, a carcaça e as vísceras deverão ser condenadas na sua totalidade.

A celulite é caracterizada como uma inflamação purulenta, aguda e difusa do tecido subcutâneo profundo que envolve camadas celulares, havendo a formação de placas fibrino-caseosas no subcutâneo (NORTON, 1997; FALLAVENA, 2000; ALVES, 2005; ANDRADE, 2005), podendo haver extensão para tecidos adjacentes como músculos (SILVA & MOTA, 2003; ALVES, 2005; ANDRADE, 2005). Ela tem sido responsável por grandes perdas econômicas, pois é uma das principais causas de condenação de carcaças de frango de corte nos abatedouros de uma forma geral (SANTANA *et al.*, 2008; ONDERKA *et al.*, 1997).

Segundo o Serviço de Inspeção Federal em 2004 para 2005 no Brasil, houve um aumento da condenação parcial por celulite onde o número de carcaças condenadas na linha de inspeção dobrou em 2005. (ARMENDARIS, 2006). No

Canadá, esta é a principal causa de condenações de carcaça na indústria de frangos de corte, e são calculadas perdas de C\$15 a 20 milhões anualmente para os produtores (OLKOWSKI, 2010). Já no Brasil, Brito *et al.* (2002) estimaram que as perdas anuais por celulite aviária atingem a soma de 10 milhões de dólares. Ferreira *et al.* (2011), em um trabalho realizado em abatedouros frigoríficos inspecionados pelo âmbito Federal, localizados no estado do Rio Grande do Sul, fizeram um levantamento das condenações (parcial e total) de carcaças de frango por celulite a partir de registros oficiais do Ministério da Agricultura, Pecuária e de Abastecimento (MAPA), no período de 2005 a 2010, onde obtiveram um aumento de 86,65% nas condenações, de um total de 208.673.213 aves condenadas neste período. 6,08% foram por celulite. Considerando-se que em frangos de corte a celulite é somente detectada no abatedouro, após a carcaça ser escaldada e depenada, enfatiza-se a ocorrência desta doença na qual representa uma perda considerável para a avicultura. As condenações por celulite são estimadas em perdas anuais de 10 milhões de dólares para a avicultura nacional. A manutenção da integridade da pele, a boa qualidade da cama e o pleno funcionamento do sistema imunológico das aves são medidas corretivas consideradas de fundamental importância para a diminuição dos prejuízos econômicos causados pela celulite em frangos de corte.

O principal microrganismo descrito para esta patologia é a *Escherichia coli* (ONDERKA *et al.*, 1997, ODERKIRK 1997, GOMIS *et al.*, 2000, FALLAVENA 2001, BRITO *et al.*, 2002, ANDRADE, 2005, VIEIRA *et al.*, 2006). Estudos foram realizados a fim de caracterizar *E. coli* isoladas de celulite aviária e concluíram que a cepa predominante foi a do grupo O78, estando este sorogrupo associado a várias doenças, incluindo infecções invasivas em humanos e animais (PEIGHAMBARI *et al.*, 1995). Tem sido relatado que estirpes de *E. coli* que colonizam o trato intestinal de frangos são capazes de serem transmitidas aos humanos através da ingestão, podendo, inclusive, ser isoladas de amostras fecais humanas (OJENIYI, 1989). Além disso, a presença de *E. coli* nas lesões de celulite favorece a contaminação cruzada nas linhas de processamento de frangos quando estas são expostas (GOMIS *et al.*, 2001).

Embora não se saiba o potencial patogênico das estirpes isoladas da celulite em humanos, as habilidades em adquirir fatores de virulência por transferência

genética são fatores a serem considerados. Assim, embora em alguns casos de lesões de celulite a carcaça possa ser condenada parcialmente, preconiza-se a rejeição total, em função do constante isolamento da *Escherichia coli* em tais alterações e sua importância em nível de saúde pública (BOULLIANE, 1999).

A *E. coli*, assim como outras bactérias, tem como característica importante à capacidade de adquirir resistência a antibióticos (VAN *et al.*, 2008). A crescente utilização de agentes antimicrobianos na medicina humana e animal tem resultado em muitos patógenos desenvolvendo resistência aos medicamentos.

Portanto, levando-se em consideração a importância da celulite aviária na avicultura e de acordo com outros trabalhos publicados onde se observa uma extrema relevância com relação à saúde pública na identificação dos agentes causadores da lesão, o objetivo desse estudo foi isolar as bactérias presentes nessas lesões, realizar o antibiograma e detectar os possíveis genes de resistência presentes nos agentes isolados, oriundos de amostras de celulites aviárias provenientes de um abatedouro frigorífico localizado no estado do Goiás.

REFERENCIAL TEÓRICO

Celulite aviária

A dermatite necrótica também denominada de celulite é a inflamação supurativa, aguda e difusa que afeta os tecidos subcutâneos. Algumas vezes atinge o tecido muscular, sendo frequentemente associada com a formação de abscessos (FALLAVENA, 2000). A celulite pode ser provocada pela infecção bacteriana através de solução de continuidade existente na pele. As celulites nas aves são classificadas em dois tipos: I e II, conforme a localização da área afetada e a extensão da lesão (NORTON, 1997). A celulite tipo I ocorre na região ventral da ave e está relacionada com contaminação perinatal no incubatório com relação à ocorrência de onfalite. A celulite tipo II ocorre nas outras regiões do corpo da ave e está associada com lesões de arranhões, que ocorrem durante o crescimento da ave, devido à alta lotação usada nas criações avícolas (NORTON, 1997; MACKLIN *et al.*, 1999). Foi descrita primeiramente por Randall *et al.* (1984) na Inglaterra e por vários pesquisadores em frangos de corte (GLUNDER, 1990; MESSIER *et al.*, 1993; PEIGHAMBARI *et al.*, 1995, BRITO *et al.*, 2002), em codornas (BRITO *et al.*, 2000) e em perus (CARR *et al.*, 1996; SANEI *et al.*, 1999).

A lesão localiza-se principalmente nas regiões de abdômen e sobrecoxa, podendo estar presente também em cabeça e pescoço, coxa, dorso e asas podendo haver extensão para músculos adjacentes que poderão apresentar pequenos pontos hemorrágicos (SILVA & MOTA, 2003; ALVES, 2005; ANDRADE, 2005). Brito *et al.* (2002) fizeram o primeiro relato de celulite cervical em frangos de corte no Brasil.

Esta é uma doença preocupante em termos de saúde pública, tendo em vista que inúmeros microrganismos estão envolvidos neste processo, principalmente a *Escherichia coli*, que pode ser isolada na maioria das lesões (MESSIER *et al.*, 1993; ONDERKA *et al.*, 1997 e ANDRADE, 2005). Segundo alguns estudos, é possível que a celulite resulte de uma quebra na integridade da pele, como um ferimento traumático ou outra abrasão cutânea, permitindo que as bactérias entrem e colonizem o tecido subcutâneo (NORTON, 1997; ANDRADE, 2005). Como algumas lesões são difusas e não há delimitação macroscópica, muitos microrganismos *como*

Escherichia coli, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus sp*, *Pasteurella haemolytica*, *Lactobacillus sp*, *Proteus vulgaris*, entre outros são encontrados além dos limites estabelecidos durante a retirada da parte afetada na inspeção *post mortem* (KUMOR *et al.*, 1998; ANDRADE, 2005).

Causas e Agentes etiológicos da celulite aviária

A celulite aviária apresenta etiologia multifatorial, havendo uma interação complexa de fatores ligados ao manejo, às aves e à genética bacteriana. Diversas bactérias têm sido associadas com a celulite, entre elas *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Proteus spp*, *Escherichia coli*, *Aeromonas spp*. E *Citrobacter freundii*, além de anaeróbicas como *Clostridium septicum*, *Clostridium colinum* e *Clostridium perfringens* (BERCHIERI & MACARI, 2000). Vários pesquisadores têm relacionado à *Escherichia coli* como o principal agente etiológico da celulite aviária (MESSIER *et al.*, 1993; PEIGHAMBARI *et al.*, 1995). Segundo Jeffrey *et al.* (1999), determinadas cepas de *Escherichia coli* quando inoculadas causavam apenas celulite enquanto outras cepas apresentavam um quadro septicêmico.

Em frangos de corte, as lesões cutâneas muitas vezes são de etiologia ainda não esclarecida, porém, alguns fatores influenciam no aparecimento das mesmas, como fatores genéticos, de manejo e imunodepressores. Os primeiros estão relacionados com o sexo do animal, pois os machos apresentam velocidade de empenamento mais lenta e são mais agressivos. Com isso, são mais afetados por lesões decorrentes de traumatismos (BERCHIERE & MACARI, 2002; ANDRADE, 2005). A dermatite de contato é mais comum em lotes de machos do que de fêmeas, o que é atribuído ao maior peso e pior empenamento dos machos, o que aumenta seu grau de exposição à cama (EKSTRAND, 1993).

Os fatores de manejo são representados pela alta densidade populacional na criação dos frangos, pois favorece maior contato entre os animais. Alguns materiais de cama também podem causar lesões cutâneas, e a deterioração da cama favorece a multiplicação de microrganismos patogênicos que podem invadir a pele lesada. O programa de iluminação aumenta o período de atividade da ave, podendo

haver maior ocorrência de lesões, enquanto que os fatores imunossupressores conferem à ave uma debilidade na resposta imunológica contra agentes infecciosos (BERCHIERE & MACARI, 2002; ANDRADE, 2005). Segundo um estudo realizado por Oliveira *et al.*, (2004), o lote com densidade igual a 16 aves/m² não influenciou negativamente os resultados de desempenho de carcaça e não aumentou a ocorrências de lesões. Já em lotes onde a densidade foi superior a 20 aves/m² trouxe desconforto nas primeiras semanas de vida da ave como também reduziu o bem-estar na fase final de crescimento, devido à restrição de locomoção. Andrews *et al.* (1997) também relatam que na densidade de 20 aves/m² pode ocorrer um aumento do contato com a cama provocando dermatite de contato.

Em relação à cama de aviários, há relato de que *Alphatobius Diaperinus*, um besouro conhecido como cascudinho, que estando presente na cama é um possível veiculador de diversos patógenos, inclusive a *Escherichia coli*, já que as aves se alimentam desse inseto (CHERNAKI-LEFFER *et al.*, 2002).

Diagnóstico

Onderka *et al.* (1997), citam que a aparência da celulite parece realmente facilitar o correto reconhecimento da lesão pelos inspetores na planta de processamento. Fallavena (2001) assume que a localização das lesões é decisiva na classificação da doença, pois a celulite aviária é mais comum no abdome, ao contrário de outras doenças cutâneas. O exame histopatológico parece ser a maneira mais adequada de diagnosticar doenças cutâneas, visto que a maioria das doenças cutâneas causa aumento na espessura e alterações na coloração sendo, portanto, difícil o seu diagnóstico (FALLAVENA, 2003).

No exame microscópico há inflamação do subcutâneo formando massa constituída de restos celulares necróticos e bandas de fibrina, circundadas por cápsula de tecido conjuntivo contendo linfócitos e macrófagos, podendo haver formação granulomatosa, e em alguns casos envolvimento do folículo plumoso (MESSIER *et al.*, 1993; ONDERKA *et al.*, 1997; FALLAVENA, 2000; ALVES, 2005; ANDRADE, 2005). A formação granulomatosa se caracteriza por uma fina camada de células epitelióides além de poucas células gigantes multinucleadas com

fibroblastos e fibras colágenas, podendo haver focos de bastonetes gram-negativos envoltas por um acúmulo de exsudato fibrino-caseoso (MESSIER *et al.*, 1993; PEIGHAMBARI *et al.*, 1995; ANDRADE, 2005). Observa-se moderada hiperqueratose e hiperplasia da epiderme, com áreas de ulceração focal, espessamento de derme associada à neovascularização e congestão dos capilares subcutâneos (MESSIER *et al.*, 1993; PEIGHAMBARI *et al.*, 1995; ONDERKA *et al.*, 1997; ANDRADE, 2005).

Agentes antimicrobianos

Na década de 1940, Waksman definiu antimicrobiano como substância produzida por microrganismos e que tem a capacidade de inibir o crescimento e até de destruir outros microrganismos. Outra definição mais ampla deve-se a Benedict e Langlykke que, em 1947, conceituaram antimicrobianos como compostos químicos derivado de organismo vivo ou produzido por este e que é capaz, em baixas concentrações, de inibir processos vitais de microrganismos (KOROLKOVAS & BURCKHALTER, 1988). Já Spinosa *et al.* (2006) em uma definição mais atual descrevem os antimicrobianos ou anti-infecciosos como substâncias químicas usadas para combater os microrganismos. Os antimicrobianos inespecíficos atuam sobre microrganismos em geral, quer sejam patogênicos ou não; pertencem a este grupo os antissépticos e desinfetantes.

Aminoglicosídeos

O nome aminoglicosídeo se deve ao fato da molécula ser constituída por dois ou mais aminoaçúcares unidos por ligação glicosídica à hexose ou aminociclitol, que habitualmente está em posição central. O nome da substância tem relação com a sua origem. Aqueles que terminam com *mycin* são derivados direta ou indiretamente de *Streptomyces* e aqueles que terminam com *micin* são derivados direta ou indiretamente de *Micromonosporona* (OLIVEIRA *et al.*, 2006). São antibióticos constituídos por um núcleo de hexose unido a aminoaçúcares através de ligações glicosídicas; por isso são chamados também de aminociclitóis. A maioria dos

antibióticos deste grupo é produzida por microrganismos (*Streptomyces griseus*, *S. Kanamyceticus*, *S. fradiae*, *Micromonospora purpurea*, etc); contudo, há também aqueles semi-sintéticos. O primeiro aminoglicosídeo introduzido em terapêutica foi a estreptomicina, em 1943. A seguir, outros foram surgindo, como a neomicina (1949), paramomicina (1956), canamicina (1957), espectinomicina (1961), gentamicina (1963), tobramicina (1968), entre outros (SPINOSA *et al.*, 2006).

Sua atividade antimicrobiana ocorre principalmente em meio aeróbio e em pH alcalino, pois necessita de oxigênio para transporte ativo nas células microbianas e é mais ativo em meio alcalino do que ácido (OLIVEIRA *et al.*, 2006). Eles interferem na síntese protéica bacteriana, promovendo a formação de proteínas defeituosas. Os aminoglicosídeos ligam-se a subunidade 30S do ribossoma, provocando a leitura incorreta de código genético e, conseqüentemente, permitem a incorporação de aminoácidos incorretos na cadeia polipeptídica que está sendo formada. Esta proteína defeituosa formada na presença dos aminoglicosídios é fundamental para o metabolismo da bactéria, levando à morte celular; portanto, os aminoglicosídios são antibióticos bactericidas (SPINOSA *et al.*, 2006).

Beta-lactâmicos

Em 1941, a introdução da penicilina tornou-se um marco histórico na medicina por revolucionar os princípios terapêuticos até então utilizados nas doenças infecciosas. A partir de então, ocorreu um crescente progresso na descoberta e isolamento de novos e cada vez mais potentes agentes antimicrobianos que pudessem ser utilizados, satisfatoriamente, na terapia e na profilaxia das doenças bacterianas (CAMPOS, 1998; CHAMBERS, 2003). Os beta-lactâmicos são os antimicrobianos mais utilizados na prática médica, o que resulta em preocupação devido as elevadas taxas de bactérias multirresistentes associadas às infecções hospitalares, para as quais se faz necessária a utilização de antibióticos de última geração (PANNUTI & GRINBAUM, 1995).

As penicilinas e as cefalosporinas são peptídeos, cuja estrutura química tem um anel beta-lactâmico. Ambos os grupos de antibióticos impedem a síntese da parede celular, estrutura encontrada apenas em microrganismos, responsável pelas

funções de proteção, sustentação e manutenção da forma da bactéria. Como a parede celular é uma estrutura fundamental para a manutenção da vida da bactéria, a supressão da sua síntese conduz à morte da célula (SPINOSA *et al.*, 2006). Eles afetam a síntese dos componentes do peptídeo glicano inibindo uma etapa particular, em que ligações cruzadas são formadas entre as cadeias de peptídeo glicano, permitindo uma falha na sustentabilidade da parede celular (PELCZAR *et al.*, 1996). Estes microrganismos agem ligando-se às proteínas carreadoras de penicilina na parede celular bacteriana. Os primeiros ensaios clínico-terapêuticos com o uso de penicilina em humanos foram conduzidos com sucesso nos EUA na década de 40, objetivando o tratamento de infecções estreptocócicas e gonocócicas. Neste sentido, o conhecimento e o controle da resistência bacteriana tornam-se essenciais para uma administração mais racional e coordenada dos antibióticos (CAMPOS, 1998). A resistência a estes agentes geralmente envolve processos que interferem na atuação destas proteínas (SOUSA JUNIOR *et al.*, 2004).

Tetraciclínas

As tetraciclínas são antibióticos produzidos por diversas espécies de *Streptomyces*, e algumas são semissintéticas. São assim denominadas por causa da sua estrutura química, formada por quatro anéis. São classificadas como antibióticos de amplo espectro de ação antimicrobiana. Atuam sobre bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, clamídias, riquetsias e até sobre alguns protozoários (SPINOSA *et al.*, 2006). As tetraciclínas são uma família de produtos naturais (clortetraciclina, oxitetraciclina, tetraciclina e demeclociclina) e semi-sintéticas (methacycline, doxiciclina, minociclina, limeciclina, rolitetraciclina e tigeciclina) derivados de diferentes espécies de *Streptomyces* spp que atua por síntese de proteínas inibição bacteriana. São principalmente agentes bacteriostáticos, com actividade contra uma ampla variedade de microrganismos, de modo que se tornaram antibióticos comumente utilizados em seres humanos, animais e em algumas áreas da agricultura (KLEIN & CUNHA, 1995; CHOPRA, 2003). As tetraciclínas foram bastante utilizadas em ações profiláticas em frangos de corte (MANIE *et al.*, 1998), mas seu uso foi proibido pela Portaria nº 193 de 12 de

maio de 1998 do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (BRASIL, 1998).

Em um estudo realizado nos EUA, envolvendo salmonelas resistentes a drogas em humanos e animais, verificou-se que a proibição do uso de tetraciclina com finalidade profilática em rações acarretou redução significativa de salmonelas resistentes a esse antimicrobiano, tanto em humanos quanto em suínos (MANIE, *et al.*, 1998). As tetraciclina inibem a síntese proteica dos microrganismos sensíveis, ligando-se aos ribossomos (que nos microrganismos são constituídos das subunidades 30S e 50S, enquanto os animais superiores possuem subunidades 40 e 60S). Estes antibióticos ligam-se às subunidades 30S do ribossoma do microrganismo, impedindo que o RNA- transportador (RNAt) se fixe ao ribossoma e, com isto, a síntese proteica é inibida. Embora as tetraciclina tenham maior afinidade pela subunidade 30S, podem se ligar também à subunidade 40S do ribossoma em animais superiores, explicando algumas reações adversas que ocorrem com o seu uso terapêutico. São antibióticos bacteriostáticos (SPINOSA *et al.*, 2006).

Macrolídeos

Os macrolídeos são antibióticos que possuem um anel lactâmico macrocíclico, ao qual se ligam açúcares. São ativos contra bactérias Gram-positivas e mycoplasmas e possuem boa atividade contra bactérias anaeróbicas. O mecanismo de ação consiste no impedimento da síntese proteica bacteriana, ligando-se à subunidade 50S ribossomal, impedindo a translocação do RNAt e inibindo a enzima peptidiltransferase (impedindo o alongamento da cadeia peptídica). São antibióticos bacteriostáticos. As bactérias Gram-negativas aeróbicas são resistentes aos macrolídeos de um modo geral (SPINOSA *et al.*, 2006).

Dentre os antibióticos clássicos, o cloranfenicol tem papel importante na Medicina Veterinária. Ele foi uma das primeiras drogas antimicrobianas ditas de largo espectro a ser empregada rotineiramente (PAIVA NETO, 1989). Na medicina humana, sua prescrição está usualmente restrita a hospitais, muito reduzida em razão de existirem outras opções menos tóxicas (CALIA, 1992). O Ministério da

Agricultura, Pecuária e Abastecimento na Portaria nº448 de 10/09/1998 proibiu sua utilização na prática veterinária, ao considerar que a presença de resíduos na carne, leite e ovos, oriundos de animais tratados, pode constituir risco à Saúde Pública (BRASIL, 1998).

Sulfonamidas

As sulfonamidas são fármacos extensamente utilizados e a primeira sulfonamida a ser sintetizada foi a sulfanilamida em 1908 por Gelmo. São também chamadas de sulfas, derivadas do ácido sulfanílico, que existe tanto na forma molecular como na forma ionizada. Foram amplamente utilizadas mesmo no período do advento das penicilinas; entretanto, devido ao aparecimento da resistência microbiana e dos vários relatos de seus efeitos adversos, o uso destes quimioterápicos foi sendo limitado, principalmente na Medicina Humana (KOROLKOVAS & BURCKHALTER, 1976).

Atualmente as sulfas ocupam ainda destacado pelo papel no tratamento de diversas infecções dos animais domésticos. Além disso, estes quimioterápicos vêm sendo amplamente utilizados na ração de animais de criação, com o objetivo de prevenir as denominadas “doenças de confinamento”. Quando administradas em concentrações terapêuticas, são bacteriostáticas e, em concentrações altas, são bactericidas. Este quimioterápico é um análogo estrutural do ácido p-amino benzoico (PABA), uma substância essencial para a síntese de ácido fólico, o qual por sua vez, quando em sua forma reduzida, o ácido tetraidrofólico, é fundamental para a síntese de DNA e RNA bacteriano, portanto, as sulfas funcionam como um antimetabólico. A viabilidade clínicas desse fármaco deve-se a sua toxicidade seletiva, não causando efeito tóxico para o hospedeiro, pois este consegue utilizar o ácido fólico da dieta. São sensíveis ao apenas os microrganismos que não conseguem utilizar o ácido fólico pré-formado (SPINOSA *et al.*, 2006).

Resistência antimicrobiana e sua relação com a avicultura

Quando as bactérias ultrapassam as barreiras cutânea ou mucosa e penetram nos tecidos corporais, estamos diante de uma infecção bacteriana e frequentemente o organismo consegue ter sucesso na remoção das invasoras por meio de uma resposta imune. Contudo certos patógenos desenvolveram estratégias sofisticadas. Então, faz-se necessária a utilização de um tratamento adequado que emprega substâncias que lesam as bactérias e, assim, impedem sua multiplicação, sem prejuízo das células do organismo hospedeiro (LÜLLMANN *et al.*, 2008). A antibioticoterapia é usualmente utilizada como primeira opção no tratamento de diversas enfermidades na medicina veterinária e humana. Atualmente, uma variedade de drogas com princípios ativos diferentes são encontrados no mercado, tornando-se muito importante a avaliação da eficácia desses medicamentos frente aos microrganismos causadores de enfermidades (LANGNEGGER *et al.*, 1986; MACKIE *et al.*, 1988).

Na avicultura, a administração de certos antibióticos e quimioterápicos em pequenas concentrações e de forma contínua na ração, proporciona aumento significativo do ganho de peso e melhor conversão alimentar (GRIFFIN *et al.*, 1980; SOARES, 1996). De acordo com Young (1994) a adoção desse manejo é relatada como subterapêutica, pois a quantidade utilizada dessas drogas é inferior àquela usada no tratamento de doenças específicas, favorecendo o aparecimento de resistência antimicrobiana em cepas patogênicas, diminuindo a capacidade dessas drogas nas infecções em humanos e animais (MANIE, 1997). No Brasil, atualmente são permitidos a utilização das drogas avilamicina, bacitracina metileno disalicilato, bacitracina de zinco, sulfato de colistina, clodrato de clorexidina, enramicina, espiramicina, flavomicina, halquinol, lincomicina, tilosina e virginamicina na avicultura, pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). A União Européia, também proibiu progressivamente o uso de antimicrobianos como aditivos e promotores do desempenho zootécnico em animais de produção a partir de janeiro de 2006 (FERREIRA *et al.*, 2010).

A introdução de inúmeros antimicrobianos na década de 50 coincidiu com o problema da resistência a drogas específicas nas bactérias causadoras de infecção humana, se expandido com a introdução de novos beta-lactâmicos (1960) e se agravando com o surgimento de novas formas de resistência e disseminação

multirresistentes nas décadas de 80 e 90. Os antimicrobianos atuam como selecionadores de microrganismos resistentes devido ao emprego em vários segmentos, como na clínica, na indústria (conservação de alimentos), na produção animal e em experimentos (KANASHIRO & STOPPA, 2011).

Muitos experimentos indicam que os promotores de crescimento diminuem o número de bactérias aderidas à mucosa intestinal reduzindo a competição por nutrientes com o hospedeiro, diminuem as bactérias produtoras de toxinas e amônia que prejudicam a absorção de nutrientes e, conseqüentemente, diminuem as células inflamatórias na parede intestinal e a descamação e renovação das vilosidades intestinais (ARMSTRONG, 1986; HENRY *et al.*, 1987; IZAT *et al.*, 1989). Mas por outro lado, o uso rotineiro de antibióticos como promotores de crescimento em rações animais e peixes pode diminuir a capacidade dessas drogas de curar infecções em humanos e animais, podendo esta prática ser responsável pela emergência e manutenção das bactérias patogênicas multirresistentes (MANIE *et al.*, 1998). No Brasil é ainda mais significativa em função de problemas tais como: baixo índice de controle sanitário em muitos criatórios, falta de saneamento básico, vigilância sanitária precária na utilização dessas drogas e venda livre em farmácias (CLAUDE, 1994).

Com aumento do uso de antimicrobianos como promotores de crescimento e até mesmo com fins terapêuticos na criação de animais de produção, existe o interesse global referente ao consumo de baixos níveis de resíduos de antimicrobianos em alimentos e os efeitos destes na saúde humana. A ingestão de alimentos contendo resíduos de fármacos antimicrobianos pode ocasionar resistência bacteriana aos antimicrobianos utilizados rotineiramente na terapêutica humana, dificultando o tratamento de enfermidades infecciosas humanas (MANTILLA *et al.*, 2007).

Segundo Franco *et al.* (2006), o uso de antimicrobianos como promotores de crescimento podem exercer forte pressão seletiva sobre os patógenos e a microbiota saprófita, principalmente quando utilizados abusivamente, podendo resultar no aparecimento de resistência em dependência da codificação de genes para resistência antimicrobiana pela ação de plasmídeos e transposons, colocando em perigo o ingestor de produtos de origem animal pelo rápido desenvolvimento da

resistência por mutação. A problemática da resistência bacteriana a antimicrobiano não deve ser vista de modo simples, sendo necessário que se entenda o alimento de origem animal presente na mesa do consumidor como ponto final de uma grande cadeia iniciada nas propriedades rurais produtoras (KANASHIRO & STOPPA, 2010).

A resistência antimicrobiana é um problema com graves implicações clínicas, pois novos agentes antimicrobianos devem ser desenvolvidos e são sempre mais caros e muitas vezes são mais tóxicos que os utilizados anteriormente nos tratamentos das infecções. Portanto, um dos maiores desafios na área de produção animal tem sido à busca de alternativas para se reduzir o uso de antimicrobianos como promotores de crescimento em rações. Este desafio é consequência das crescentes pressões impostas por legislações de países que importam produtos de origem animal, como os da Comunidade Européia, que proíbem a inclusão de antimicrobianos nas dietas de frangos de corte e outras espécies animais (MEDEIROS *et al.*, 2009).

Resistência microbiana propriamente dita

Existem duas definições mais comumente usadas de resistência microbiana que são baseadas em critérios microbiológicos (resistência *in vitro*) e clínicos (resistência *in vivo*). Segundo a microbiológica, uma cepa é dita resistente caso cresça na presença de concentrações de drogas acima das suportadas por outras cepas filogeneticamente relacionadas. Já com a definição clínica, uma cepa é resistente quando sobrevive à terapia antimicrobiana utilizada. Independente da definição usada trata-se de um fenômeno complexo que envolve uma variedade de agentes antimicrobianos, espécies bacterianas, genes de resistência e mecanismos de resistência (AARESTRUP, 2006).

Em relação às variações regionais, tem-se observado que a ocorrência de resistência está intimamente relacionada à pressão de seleção do agente às drogas utilizadas com maior frequência no tratamento de afecções (JONES *et al.*, 1985). Muitas bactérias possuem resistência intrínseca a vários grupos de antibióticos, porém, o problema de resistência aos antimicrobianos é devido à ocorrência de

mutação bacteriana originando formas resistentes (SOARES, 2001 apud SOUSA JUNIOR et al., 2004).

A resistência antimicrobiana pode ser intrínseca (pertencente à bactéria) ou adquirida. A resistência intrínseca, segundo Aarestrup (2006), descreve um *status* de insensibilidade geral da bactéria a agentes antimicrobianos específicos ou a uma classe de agentes antimicrobianos (por exemplo, a resistência de bactérias sem parede celular a beta-lactâmicos) ou a insensibilidade destes agentes a bactérias específicas, ou seja, é uma propriedade gênero- ou espécie-específica da bactéria. A resistência adquirida ocorre quando uma bactéria que é sensível ao antibiótico desenvolve resistência por meio de mutação ou aquisição de novo DNA, incorporando genes provenientes de outros microrganismos por diferentes sistemas de transferência genética. Neste último caso, a bactéria pode adquirir a capacidade de sintetizar uma enzima, que inativa a droga. Na medicina veterinária, a resistência microbiana é relevante se considerarmos os antecedentes, que demonstram que as bactérias de importância para a medicina humana, limitando a utilização de fármacos em processos infecciosos complicados (LIRA *et al.*, 1999; VAN DEN BOGAARD & STOBBERINGH, 2000).

O principal mecanismo para uma bactéria sensível, numa população tornar-se resistente é através da mutação cromossômica. Outro tipo de resistência pode ser transferido de uma bactéria resistente para uma sensível por contato entre elas. Esta resistência é chamada de transferível, transmissível ou infectível e pode ocorrer entre bactérias da mesma espécie e de espécies distintas (SMITH, 1974). A transmissão de resistência é realizada por meio de plasmídeos (JAWETZ *et al.*, 1991). Os plasmídeos são elementos genéticos extracromossômicos de replicação autônoma, que variam de tamanho entre 1 a 1000kb. Plasmídeos podem codificar resistência para agentes antimicrobianos, desinfetantes, cátions de metais pesados, ânions, proteínas de ligação, ou bacteriocinas, mas também para propriedades metabólicas ou de virulência. Esses plasmídeos de resistência são conhecidos por carrear um ou mais genes de resistência, algumas vezes junto com genes que determinam outras características fenotípicas (AARESTRUP, 2006). Uma das formas de resistências às sulfas é a mutação, levando à produção aumentada de ácido para-aminobenzóico ou à síntese de diidropteroato-sintetase que apresentam

pouca afinidade pelo antimicrobiano; o aumento da capacidade do microrganismo de inativar o quimioterápico; um caminho metabólico alternativo para a formação do ácido fólico e o aumento da produção de PABA pelas bactérias (ANVISA, 2007; SPINOSA *et al.*, 2006).

Níveis elevados de resistência podem estar relacionados ao fenômeno de multiresistência, através do qual, antibióticos como a ampicilina podem induzir a seleção de amostras de *E. coli* resistentes às tetraciclinas, sulfas, kanamicina e ampicilina na ausência da exposição do agente ao antimicrobiano podendo também ser observada a resistência múltipla em tratamentos de diarreia em suínos. Na maioria dos casos, o fenômeno é mediado por plasmídeos, razão pela qual se deve evitar o uso de antimicrobianos utilizados como facilitadores do crescimento, no tratamento e na profilaxia de doenças (BONGERS *et al.*, 1995).

Os genes de resistência codificam enzimas que inativam (por modificação química) ou degradam classes específicas de antibióticos ou que alteram a permeabilidade da célula a essas drogas. Um plasmídeo pode determinar resistência a um único antimicrobiano como pode conter genes que conferem resistência a múltiplas drogas (ZAHA *et al.*, 2003).

Os Genes de resistência podem ser transferidos entre bactérias por meio de transformação, transdução, conjugação ou transposição. A resistência a um agente antibacteriano freqüentemente resulta em resistência cruzada com outros agentes da mesma classe. Essa resistência é observada com sulfonamidas, tetraciclinas, aminoglicosídeos e macrolídeos (QUINN *et al.*, 2005). A resistência pode ser adquirida através de plasmídeos ou alterações de permeabilidade à droga (ANVISA, 2007). A maioria é mediada por plasmídeos, que têm a capacidade de produzir uma enzima, cloranfenicol-acetiltransferase (CAT), que inativa o cloranfenicol. Esta enzima impede a interação de cloranfenicol com os ribossomas bacterianos, abolindo a atividade antibacteriana. Há resistência cruzada entre o cloranfenicol e outros antibióticos, como os macrolídios e as lincosamidas (SPINOSA *et al.*, 2006).

É importante ressaltar que nem todo plasmídeo pode replicar em qualquer bactéria hospedeira. Portanto, quando transferidos para uma nova célula, eles podem replicar estavelmente; formar integrações com outros plasmídeos; ou se integrar, em parte ou totalmente, no DNA cromossomal. Os plasmídeos geralmente

agem como vetores para transposons e integrons cassetes de genes (AARESTRUP, 2006).

Na transformação, a bactéria incorpora genes de resistência presentes no meio, os quais foram produzidos por outra bactéria. A transdução consiste na transferência do gene de resistência de uma bactéria para outra por meio de um bacteriófago. Na conjugação, a transferência do gene de resistência é feita através de uma ponte citoplasmática que é estabelecida entre duas bactérias. Por fim, o mecanismo de transposição é a transferência por meio de transposons, que são elementos de DNA que podem transferir-se de uma molécula de DNA para outra. Plasmídeos de grande peso molecular podem carregar um complexo de gene *tra* que permite que estes plasmídeos se movam de uma célula hospedeira para outra por conjugação (AARESTRUP, 2006). A mutação, transdução e transformação são as formas de resistência mais comum entre as bactérias Gram-positivas, ao passo que as Gram-negativas podem apresentar qualquer uma dessas formas, predominando a transposição (SPINOSA *et al.*, 2006).

Tudo aquilo que evita ou danifica o encontro da droga antimicrobiana com seu “alvo” (receptores de penicilina, unidade 30S e 50S dos ribossomos, enzimas responsáveis pela síntese da parede celular, síntese de DNA e de mRNA, entre outros) gera maior ou menor resistência. Os alvos geralmente são proteínas, quase sempre enzimas, importantes para o metabolismo da célula bacteriana. Assim, quanto mais específico e estratégico para a célula for o alvo, mais eficaz é a droga. A resistência cromossômica surge por mutação espontânea, que pode ser a simples troca de um nucleotídeo, desde que não torne a bactéria inviável. A bactéria pode adquirir, após a mutação, resistência cromossômica pela alteração ou superprodução do alvo, mas também, por mudanças na síntese de proteínas ligadas à permeabilidade do seu envoltório, alterando a entrada e o acúmulo da droga dentro da célula, dificultando o encontro droga-alvo (SOUZA, 1998).

Mecanismos de resistência antimicrobiana

As bactérias desenvolveram vários mecanismos que conferem resistência aos antibióticos (GUARDABBASI, 2006). Os mecanismos são muito variados e os mais

comuns são: alteração da permeabilidade da membrana, expulsão ativa do antibiótico (também chamado de mecanismo de efluxo de energia dependente), modificação ou proteção do alvo e modificação ou inibição enzimática do antibiótico (WALSH, 2003).

Alteração da permeabilidade da membrana celular

Nas bactérias Gram-negativas sua membrana celular externa de lipopolissacarídeo possui uma propriedade limitada de permeabilidade que reside na presença de proteínas especiais, as porinas, as quais estabelecem canais específicos pelos quais as substâncias podem passar para o espaço periplasmático e, em seguida para o interior da célula (ANVISA, 2007). Esta alteração da permeabilidade da membrana ocorre por perda ou alteração de canais de porinas, é um mecanismo de resistência importante nas bactérias Gram-negativas. Este mecanismo pode levar a multirresistência e resulta, normalmente, de mutações espontâneas selecionadas pela pressão exercida pelo uso de antibióticos. Contudo, estas alterações apenas conferem um grau moderado de resistência (SEFTON, 2002).

Esse mecanismo é responsável pela resistência intrínseca dos bacilos Gram-negativos à penicilina, eritromicina, clindamicina e vancomicina e pela resistência de *Pseudomonas aeruginosa* ao trimetoprim (ANVISA, 2007). Nos beta-lactâmicos a diminuição da permeabilidade atua em conjunto com uma enzima beta-lactamase localizada no espaço periplasmático. A alteração das porinas facilita a hidrólise do antibiótico pela enzima. De uma forma semelhante, a diminuição da permeabilidade as quinolonas diminui a sensibilidade da bactéria a estes antibióticos (MOREILLON, 2000). A resistência aos macrolídeos também pode surgir pela diminuição da permeabilidade da célula ao antimicrobiano (ANVISA, 2007).

Modificação ou proteção dos sítios-alvo do antibiótico

Este mecanismo pode resultar de dois processos. O primeiro origina uma alteração, devido a uma mutação, do local específico onde o antibiótico se liga,

provocando uma diminuição de afinidade. O segundo origina a produção de uma proteína que se liga ao local específico onde o antibiótico atua (SAENZ, 2004). A resistência aos aminoglicosídeos por modificação do alvo traduz-se por mutações de genes codificadores de proteínas ribossomais que causam essa modificação. Assim, por exemplo, em enterococos uma mutação no gene *rpsL* que codifica uma proteína da subunidade ribossomal 30S, confere resistência à estreptomicina (MOREILLON, 2000; SEFTON, 2002). Cada aminoglicosídeo possui um alvo distinto na subunidade ribossomal 30S, sendo raro observar qualquer tipo de resistência cruzada entre os distintos antibióticos (SAENZ, 2004).

A proteção dos sítios-alvos do antibiótico é um dos mais importantes mecanismos de resistência. Um gene que codifica um novo produto resistente ao antibiótico pode ser adquirido pela bactéria e substituir o alvo original. Os *Staphylococcus coagulase-negativos* adquiriram o gene cromossômico *mecA* e produzem uma proteína de ligação da penicilina (PBL ou PLP) resistente aos beta-lactâmicos que é suficiente para manter a integridade da parede celular durante o crescimento, quando outras proteínas de ligação da penicilina essenciais são inativadas por antimicrobianos beta-lactâmicos. Com alternativa, um gene recém-adquirido pode atuar modificando um alvo, tornando-o menos vulnerável a determinado antimicrobiano. Assim, um gene transportado por plasmídeo ou por transposon codifica uma enzima que inativa os alvos ou altera a ligação dos antimicrobianos como ocorre com eritromicina e clindamicina. A resistência aos macrolídeos também ocorre por alteração no sítio receptor da porção 50S do ribossoma (ANVISA, 2007).

Expulsão ativa do antibiótico (mecanismo de efluxo rápido)

O mecanismo de expulsão ativa do antibiótico, dependente de energia, é utilizado pela bactéria para reduzir as concentrações de antibióticos na célula. Estas bombas de expulsão têm como objetivo expulsar substâncias tóxicas, como os metais pesados, podendo expulsar os antibióticos conferindo à bactéria resistência (MOREILLON, 2000). Em bactérias Gram-negativas, o sistema de efluxo tipicamente possui três componentes: uma bomba de efluxo, situada na membrana interna ou

citoplasmática; uma proteína formadora de canal extrusor na membrana externa e uma proteína de fusão que liga estes dois componentes. Estes sistemas são codificados por genes cromossomais e sua expressão está sob o controle de genes reguladores (ANVISA, 2007).

As responsáveis por mediar o efluxo ativo são as proteínas transmembranas que possuem ampla especificidade pelo substrato e apenas algumas conferem resistência antimicrobiana determinada pela redução na concentração do fármaco no citoplasma, impedindo ou limitando o acesso da droga ao seu alvo. Essas bombas são divididas em transportadores de cassetes de ligação a ATP dependendo da fonte de energia, e mediam, por exemplo, a resistência aos macrolídeos e os transportadores de drogas secundários (AARESTRUP, 2006).

Algumas bombas são específicas para determinados antibióticos e estão presentes em elementos genéticos móveis, como por exemplo, a tetraciclina, enquanto outras bombas conseguem expulsar mais de um tipo de antimicrobianos e são codificadas cromossomicamente. No entanto, as primeiras conferem um nível de resistência mais elevado que as segundas aos respectivos antibióticos. No caso da tetraciclina sabe-se que as bactérias resistentes absorvem o agente de forma tão rápida como as sensíveis, mas diferem na capacidade de expulsá-lo. Sendo esta diferença na capacidade de expulsar o antibiótico que define o caráter resistente das bactérias (SEFTON, 2002). Devido à extensa lista de resistência a antimicrobianos distintos como beta-lactâmicos, tetraciclina, fluoroquinolonas, cloranfenicol e eritromicina, esses sistemas são um mecanismo comum entre isolados de Gram-negativos e a sua hiperexpressão associada a outros mecanismos pode contribuir para um fenótipo de multirresistência, restringindo as opções terapêuticas (ANVISA, 2007).

Inativação enzimática do antimicrobiano

A inativação enzimática ou inibição enzimática foi inicialmente descrita por Abraham e Chaim, em 1940, que demonstraram extratos de *Escherichia coli* uma enzima capaz de inativar a ação da penicilina, provocando a sua abertura por hidrólise e transformando o antibiótico em produto inativo. Com a introdução da

cefalosporina na década de 60, o termo cefalosporinase passou a ser empregado para designar as enzimas que hidrolisavam este grupo de antibióticos beta-lactâmicos produzida pelos microrganismos. Este mecanismo é provavelmente o principal mecanismo molecular de resistência microbiana. (TAVARES, 2001).

O papel das beta-lactamases na resistência de bactérias Gram-negativas é complexo e extenso. Os genes que as codificam estão sujeitos a mutações que expandem a atividade enzimática e que são transferidos de modo relativamente fácil. As betalactamases de bactérias Gram-negativas são secretadas o espaço periplasmático, onde atuam em conjunto com a barreira de permeabilidade da parede celular externa produzindo significativa resistência a antimicrobianos. As betalactamases de espectro estendido (ESBL), mediadas por plasmídeos inativam as cefalosporinas de terceira geração e os monobactâmicos como ocorrer em cepas de *klebsiella pneumoniae* (ANVISA, 2007).

As betalactamases de espectro estendido são enzimas que apresentam um aminoácido serina em seu centro ativo, sendo este seu principal resíduo catalítico. São capazes de hidrolisar penicilinas, cefalosporinas de primeira, segunda (exceto cefamicinas) e terceira geração, apresentando suscetibilidade à inibição por ácido clavulânico, sulbactam, e/ou tazobactam. As principais ESBLs estão distribuídas nos grupos TEM SHV e CTX-M que no total apresentam 179, 134 e 103 variantes, respectivamente (BUSH *et al.*, 1995; NAAS *et al.*, 2008).

O primeiro relato de cepas produtoras de betalactamases de espectro estendido (ESBL) ocorreu em Frankfurt, na Alemanha em 1983, onde SHV foram isoladas de *klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* enzimas do tipo SHV e foi demonstrado posteriormente que a resistência devia-se a uma betalactamase plasmidial transferível, derivada de SHV-1 combinada com SHV-2. Cepas de *Klebsiella spp* e *Escherichia coli* são produtoras comuns de ESBL, além de diversas espécies de *Enterobacteriaceae* e em *Pseudomonas aeruginosa* (PELOSO *et al.*, 2002 apud SOUSA JUNIOR *et al.*, 2004).

OBJETIVOS

Objetivos gerais

O objetivo geral deste trabalho foi identificar as lesões de celulite aviária de acordo com o Serviço de Inspeção Federal responsável pelo abatedouro frigorífico localizado no Estado de Goiás, realizar o isolamento microbiológico das lesões de celulite aviária e analisar o perfil de resistência antimicrobiana através do teste de antibiograma e da detecção de genes de resistência a antimicrobianos pela reação em cadeia de polimerase.

Objetivos específicos

1. Identificação das lesões de celulite aviária junto ao SIF.
2. Isolamento microbiológico das lesões de celulite aviária.
3. Realização do antibiograma nas cepas bacterianas isoladas das lesões de celulite aviária para a análise de expressão fenotípica.
4. Detecção de genes de resistência a antimicrobianos nas cepas bacterianas isoladas por meio da reação em cadeia de polimerase.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AARESTRUP, F. M. **Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin.** Washington, USA, Editora ASM Press, 454p. 2006.

ALVES. X. M. F. **Celulite associada às lesões na bolsa de Frabricio de Frangos de corte sob inspeção sanitária.** Dissertação de mestrado. Universidade Federal Fluminense. Niterói Rio de Janeiro. 2005.

ANDRADE. L. C. **Histopatologia e identificação da Escherichia coli como agente causal da celulite aviária em frangos de corte.** Universidade Federal Fluminense, Niterói. 2005. Dissertação de mestrado.

ANDREWS, S. M.; OMED, H. M.; PHILLIPS, C. J. C. The effect of a single or repeated period of high stocking density on the behavior and response to stimuli in broiler chickens. **Poultry Science**, v. 76, n. 12, p. 1655-1660, 1997.

ANVISA. Curso: **Antimicrobianos - Bases teóricas e uso clínico.** 2007. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/fede_rm/cursos/fm_controle/opas_web/modulo1/antimicrobianos.htm>. Acesso em: 15/08/2011.

ARMENDARIS, P. **Abate de aves- dados de condenação, serviço de inspeção federal,** MAPA. 5º Simpósio de Sanidade Avícola da UFSM. 10 a 11 de agosto de 2006. Disponível em: www.cnpsa.embrapa.br/down.php?tipo=publicacoes&cod_publicacoes=880. Acesso em Marc de 2010.

ARMSTRONG, D.G. Gut-active growth promoters. In: BUTERY, P.J., LINSAY, D.B., HAYNES, N.B. (ed.) **Control and manipulation of animal growth.** Londres: **Butterworths**, 1986. p.21-37.

BERQUIERI, A. J.; MACARI, M. FACTA- Fundação APINCO de Ciências e tecnologia avícolas. FAPESP 2000. **Doença das Aves.** p. 39-41.

BONGERS, J.H., FRANSSEN, F.; ELBERS, A.R.W., TIELEN, M.J.M. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolates from the faecal flora of veterinarians with different professional specialities. **Vet. Quart.** v.17, p.146-149, 1995.

BOULIANNE, M. Cellulitis in broiler chickens. **Missed World Poultry**, v.15, p. 56-59, 1999.

BACCARO, M. R.; MORENO, A. M.; CORRÊIA, A.; FERREIRA, A. J. P. CADERARO, F.. Resistência antimicrobiana de amostras de *Escherichia coli* isoladas de fezes de leitões com diarreia. **Arq. Inst. Biol.**, São Paulo, v.69, n.2, p.15-18, abr/jun, 2002.

BRASIL, Portaria nº 210 de 10 de novembro de 1998. Aprova o Regulamento Técnico da Inspeção Tecnológica e Higiênico-Sanitária de Carne de Aves. **Ministério da Agricultura e do Abastecimento**. Secretaria de Defesa Agropecuária.

BRITO, B. G. et al., Celulite em codornas (*Coturnix coturnix japonica*) por *Escherichia coli*: sensibilidade e perfil de resistência antimicrobiana. Semina: **Ci. Agrárias**, Londrina, v.21. N. 1, p.27-32, mar, 2000.

BRITO, B. G. et al. 2002. Cervical cellulitis in broilers chickens for *Escherichia coli*. Semina: **Ciências agrárias**, Londrina, v.23, n.1: 81-84, jan/jun.

BUSH, K., G. A. JACOBY, AND A. A. MEDEIROS. 1995. A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. **Antimicrob. Agents Chemother.** **39**:1211–1233.

CALIA, F.M. Chloramphenicol. In: GORBACH, S.L., BARTLETT, J.G., BLACKLOW, N.R. (Ed). **Infectious diseases**. Philadelphia: W.B. Saunders, 1992. p.235–260.

CLAUDE, M.E.P. Entrevista. **J. Inform. Soc. Bras. Infectol**, São Paulo, p.8, 1994.

CAMPOS, L.C. (1998) **“Resistência aos Antibióticos”**, em “Farmacologia” (P. Silva, org.), 5a Ed., Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, págs. 1001-11.

CARR, D. et al., Excessive mortality in market-age associated with cellulitis. **Avian Disease**. v.40, p.736-741, 1996.

CHAMBERS, H. F. (2003) **“Antimicrobianos”**, em “As Bases Farmacológicas da Terapêutica” (A. Goodman & H. L. Gilman), 10ª. Ed., Ed. Mc Gran Hill, Rio de Janeiro, págs. 859-75.

CHERNAKI-LEFFE, A. M. et al., Isolamento de enterobactérias em *Alphitobius diaperinus* e na cama de aviários no oeste do estado do Paraná, Brasil. **Revista Bras. Cienc. Avic**. vol.4 no. 3 Campinas Sept./Dec. 2002.

CHOPRA I. Tetracyclines. En: Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ, editors. **Antibiotic and chemotherapy**. 8th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2003; p. 393-406.

EKSTRAND, C. 1993. Effects of stocking density on the health, behaviour and productivity of broilers, a literature review. **Swedish Univ. Agric. Sci., Skara**.

FALLAVENA, L.C.B. Lesões cutâneas em frangos de corte. **Revista Sanidade Avícola**, Porto Alegre, 2003. Disponível em: <http://www.avisite.com.br/cet/1/04index.shtm> Acesso em: 05 mai. 2010.

FALLAVENA, L. C. B. **Lesões cutâneas em frangos de corte. Causas, diagnóstico e Controle**. In: CONFERÊNCIA APINCO 2001 DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA. 2001. Anais...APINCO 2001. P. 205-216.

FALLAVENA, L.C.B. Enfermidades da pele e das penas. In: BERCHIERI JÚNIOR, A.; MACARI, M. **Doenças das Aves**. Campinas: FACTA, 2000. p.239-252.

FERREIRA, Z. T.; SESTERHENN, R.; KINDLEIN, L. Condenações por celulite em abatedouros de frangos de corte no Estado do Rio Grande do Sul abatidos sob inspeção Federal nos anos de 2005 a 2010. 38° CONBRAVET. **Revista de Ciências Agroveterinárias**. Número especial. Área: Produção de Alimentos. Disponível em: http://www.sovergs.com.br/site/38conbravet/lista_area_04.htm. Acesso em: 20 de jan. 2012. 2011.

FILHO, M. W. S. **Análises de fatores que influenciam na condenação de carcaças inteiras de frango (GRILLER)**. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Instituto de Tecnologia de Alimentos. Disponível em: <http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/25480/000734395.pdf?sequence=1>. Acesso em Nov 2011.

FRANCO, R. M.; MANTILLA, S. P. S.; GOUVÊA, R.; OLIVEIRA, L. A. T. Resistência antimicrobiana de *Escherichia coli* isoladas de carne e dejetos suínos. Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ. **Acta Veterinária Brasilica**, v.4, n.1, p.31-36, 2010.

GOMIS S.M. et al. 2000. Studies on cellulitis and other disease syndromes caused by *Escherichia coli* in broilers in Sri Lanka. **Tropical Animal Health and Production** 32:341-351.

GOMIS, S.M.; RIDDELL, C.; POTTER, A.A.; ALLAN, B.J. Phenotypic and genotypic characterization of virulence factors of *Escherichia coli* isolated from broiler chickens with simultaneous occurrence of cellulitis and other colibacillosis lesions. **The Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 65, p.1-6, 2001.

GLUNDER, G. Dermatitis in broilers caused by *Escherichia coli* isolation of *Escherichia coli* from field cases, reproduction of the disease with *Escherichia coli* O78:K80 and conclusions under consideration of predisposing factors. **Zentralbl. Veterinärmed.Reihe B**, v.37, p.383-391, 1990.

GRIFFIN, R. M. The response of cage-reared cockerels to dietary medication with growth promoters. Size and consistency of response. **Poultry Science**. v. 59, p. 412-416, 1980.

GUARDABBASI, L.C. Modes of antimicrobial action and mechanisms of bacterial resistance. In: Aarestrup, F.M., Editor: **Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin. American Society for Microbiology.**2006.

HENRY, P.R., AMMERMAN, C.B., CAMPBELL, D.R. et al. Effect of antibiotics on tissue trace mineral concentration and intestinal tract weight of broiler chicks. **Poultry. Science.**, v.66, p.1014-1018, 1987.

IZAT, A.L., THOMAS, R.A., ADAMS, M.H. Effects of dietary antibiotic treatment on yield of commercial broilers. **Poultry. Science.**v.68, p.651-655, 1989.

JAWETZ, E. et al. **Microbiologia médica.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. 519 p.

JEFREY, J.S.; CHIN, R.P.; SINGER, R.S. Assessing cellulitis pathogenicity of *Escherichia coli* isolates in broiler chickens assessed by an in vivo inoculation model. **Avian Disease**,v.43, p.491-496, 1999.

KANASHIRO, A.M. I; STOPPA, G. F. Z. **Resistência bacteriana antimicrobiana e indústria avícola. Instituto Biológico, Secretaria de Agricultura e Abastecimento do Estado de São Paulo.** Disponível em: HTTP://www.biologico.sp.gov.br/artigos_ok.php?id_artigo=134. Acesso em 10 dez.2010.

KUMOR, L.W.; OLKOWSKI, A.A.; GOMIS, S.M.; ALLAN, B.J. Cellulitis in broiler chickens: epidemiological Trends, meat hygiene, and possible human health implicatinos. **Avian disease**, v. 42, p. 285-291, 1998.

LANGNEGGER, J.; FIGUEIREDO, M. P.; RESENDE, E. F. Eficácia terapêutica de Cefacetrile frente aos microrganismosdo gênero *Staphylococcus* e *Streptococcus* isolados de mastites subclínicas. **A Hora Veterinária**, v. 30, p. 24-27, 1986.

LIRA, G.; GIGLIO, S.; ZÚÑIGA, M.; PINTO, E. Consumo de antimicrobianos y variación de resistencia de bacilosGram negativos en un periodo de diez años. Hospital San Juan de Dios- Chile. **Rev. Chil. Infect.** 16:199-210.1999.

KLEIN N. C, CUNHA, B. A. **Tetracyclines**. Med Clin North Am., 1995;79:789-801.

KOROLKOVAS. A.; BURCKHALTER, H.J. **Química Farmacêutica**. Tradução ampliada e atualizada por Andreys Korolkovas. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 2008. 1988.

LÜLLMANN, H. MOHR, K.; HEIN, L.;BIEGER, D. **Farmacologia: Textos e Atlas**. 5 ed. Porto Alegre. Artemd, 2008.

MACKIE, D. P. et al. Antibiotic sensitivity of bovine staphylococcal and coliform mastitis isolated over four years. **Vet. Rec.**, v. 123, p. 515-517, 1988.

MACKLIN, K.S.; NORTON, R.A.; MCMURTREY, B.L. Scratches as a component in the pathogenesis of avian cellulitis in Broilers chickens exposed to cellulitis origin Escherichia coli isolates collected from different regions of the US. **Avian Pathology, Compton**, v.28, p. 573-578.1999.

MANIE, T. et al. Antimicrobial resistance of bacteria isolated from slaughtered and retail chickens in south Africa. **Letters in Applied Microbiology.**, v. 26, p. 253-258, 1997

MANTILLA S.P.S., FRANCO R.M., OLIVEIRA L.A.T., SANTOS E.B. & GOUVÊA R. 2008. Resistência antimicrobiana de bactérias do gênero *Listeria* spp isoladas de carne moída bovina. **Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.** 45:116-121.

MEDEIROS P.T., PADILHA M.T.S., PADILHA J.C.F., ESPÍNDOLA F. & MAGGIONI R. 2009. Efeito de promotores de crescimento alternativos no desempenho e no custo de produção de frangos de corte. **Biotemas** 22:157-163.

MESSIER, S. et al., Focal dermatitis and cellulitis in broiler chickens: bacteriological and pathological findings. **Avian Disease**. v.37, p.839-844, 1993.

MOREILLON, P. Moyens de defense des bacteries. **Revue Medicale de La Suisse Romande**. 120:641-650.2000.

NASS, T.; CUZON, G.; VILLEGAS, M.V.; LARTIGUE, M. F.; QUINN, P. J.; NORDMANN, P. Genetic Structures at the Origin of Acquisition of the β -Lactamase *bla*_{KPC} Gene. **Antimicrob. Agents Chemother.** April 2008 vol. 52 no. 4 1257-126.

OJENIYI A. A. Public health aspects of bacterial drug resistance in modern battery and town/village poultry in the tropics. **Acta Vet Scand.** 1989; 30 (2):127-32.

OLKOWSKI, A. Control of cellulites in commercial broiler flocks. Disponível em : <http://www.thepoultrysite.com/articles/1889/control-of-cellulitis-in-commercial-broiler-flocks>>, acesso em: 10 mai. 2012, 2010.

OLIVEIRA P. F.J.; CIPULLO P. J. BURDMANN. A. E. Nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos. **Braz J Cardiovasc Surg** 2006; 21(4):39-45.

OLIVEIRA, M. C.; de MENDONÇA FILHO, P. P; CARVALHO. I.D. Rendimento e lesões em carcaça de frangos de corte sexados criados em diferentes densidades populacionais. **Ars Veterinaria, Jaboticabal**, SP, Vol. 20, nº 1, 016-021, 2004.

ONDERKA, D.K.; HANSON, J.A.;MCMILLAN,K.R.; ALLAN, B. Escherichia coli associated Cellulitis in Broilers. Correlation with systemic infection and Microscopic Visceral Lesions, and Evaluation for Skin Trimming, **Avian Diseases**, v. 41, p-935-940, 1997.

ODERKIRK, A. Broiler Cellulitis. Poultry Fact Sheet, Nova Escócia, Canadá. **Poultry Service Industry**, 1997. Disponível em: <http://www.gov.ns.ca/nsaf/elibrary/archive/lives/poultry/broilers/celulite>.. Acesso em: 25 Nov 2011.

PAIVA NETTO, J.V. **Antibióticos e quimioterápicos em medicina veterinária**. Rio de Janeiro: Atheneu, 1989. 181p.

PANNUTI, C.S., GRINBAUM, R.S. An overview of nosocomial infection control in Brazil. **Infect. Control Hosp. Epidemiol.**, v.16, p.170–174, 1995.

PEIGHAMBARI, S.M.; JULIAN, R.J.; VAILLANCOURT, J.P.; GYLES, C.L. *Escherichia coli* cellulitis: Experimental infections in broiler chickens. **Avian Disease**, v.39, p.125-134, 1995.

PELCZAR, M.J.; CHAN, E. C.; KRIEG, N. R. **Microbiologia: conceitos e aplicações**. 2ed. São Paulo: Makron, 1996.517p.

QUINN, P. J.; DONNELLY, W. J. C.; CARTER, M. E.; MARKEY, B. K. **Microbiologia Veterinária e Doenças Contagiosas**. 1ª edição. Editora Artmed, 512p., 2005.

SAKAMOTO. C. T. F; BORNIA. C. A. Agroindústria de frango brasileira: A importância do desenvolvimento de indicadores de desempenho inseridos no conceito de gestão da cadeia de suprimentos. **Revista Gestão Industrial**. São Paulo. V. 1 n. 04, p. 444-451, 2005.

SAENZ, Y.; BRINAS, L.; DOMINGUEZ, E.; RUIZ, J.; ZARAZAGA, M.; VILA, J.; TORRES, C. Mechanisms of resistance in multiple-antibiotic resistant *Escherichia coli* strain of human, animal, and food origins. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy** 48. 3996-4001. 2004.

SANEI, B. et al., Investigation of *E. coli* condemnations in the Ontario turkey industry. **Poultry Science**, v.8, supplement 1,p.19, 1999.

SANTANA, A. P. et al., Causes of condemnation of carcasses from poultry in slaughterhouses located in State of Goiás, Brazil. *Ciência Rural*, v.38, *in press*, 2008.

SEFTON, A. M. **Mechanisms of antimicrobial resistance: their clinical relevance in the new millenium**. **Drugs**. 62:557-566.2002.

SILVA, E. N.; MOTA, M. P. Celulite em Frangos de Corte. 2003. Disponível em http://www.fatec.com.br/trabtec/celulite_em_frangos_de_corte.htm>. Acesso em: 27 nov. 2010. 2003.

SMITH, H. W. Antibiotic- resistant bacteria in animal: the danger to human health. **The British Veterinary Journal**. v. 130, p. 110-119, 1974.

SOARES, L. L. P. **Restrição e uso de aditivos (promotores de crescimento) em rações para aves: visão do fabricante.** In: Conferência APINCO de Ciência e Tecnologia Avícolas, 1996, Curitiba. Anais... Campinas: Facta, 1996. p. 27-36.

SOUSA JUNIOR, M. A.; FERREIRA, E.S.; CONCEIÇÃO, J.C. Betalactamases de Espectro Ampliado (ESBL): um Importante Mecanismo de Resistência Bacteriana e sua Detecção no Laboratório Clínico. **Newlab** – edição 63 – 2004.

SOUZA, C. S. Uma guerra quase perdida. **Revista Ciência Hoje**, v. 23, n. 138, p. 27-35, 1998.

SPINOSA, H.; GÓNIAC, S. L.; BERNARDI, M. M. Farmacologia Aplicada a Medicina Veterinária. 4^A EDIÇÃO. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2006.

TAVARES, W. **Manual de antibióticos e quimioterápicos antiinfeciosos.** 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2001, 1216p.

UBABEF- **União Brasileira de Avicultura.** Relatório Anual 2010/2011. Disponível em: http://www.abef.com.br/ubabef/publicacoes_relatoriosanuais.php. Acesso em: 20 marc.2010. 2010.2011.

VAN, T. T. H, et al., Safety of raw meat and shellfish in Vietnam: an analysis of *Escherichia coli* isolations for antibiotic resistance and virulence genes. **Int. Journal of food microbiology.** 124 (2008) p. 217-223.

VAN DEN BOGAARD, A.; STOBBERINGH, E. Epidemiology of resistance to antibiotics links between animals and humans. **Int. J. Antimic. Agents** 14: 327-335. 2000.

VIEIRA, T. B. et al. Celulite em frangos de corte abatidos sob inspeção sanitária: aspectos anatomopatológicos associados ao isolamento de *Escherichia coli*. **R. Bras. Ci. Vet.**, v.13 n. 3, p.174-177, set/dez. 2006.

WALSH, C. Antibiotics that block DNA replication and repair: the quinolones. In: Walsh C., Editor: Antibiotics. Actions, origins, resistance. **American Society for Microbiology**, Washington DC.2003.

YOUNG, H. K. Do nonclinical uses of antibiotics make a difference? **Infect. Control Hosp. Epidemiol.**, v. 15, p. 484-487, 1994.

ZAHA, A.; FERREIRA, H.B.; PASSAGLIA, L. M. P. **Biologia molecular Básica**. 3ª edição. Porto Alegre: Mercado Aberto, 2003.

CAPÍTULO II

Resistência antimicrobiana em cepas bacterianas isoladas de celulite aviária

INTRODUÇÃO

A celulite aviária foi descrita pela primeira vez na Grã-Bretanha por Randall *et al.* (1984). É também chamada de dermatite necrótica e se caracteriza como um processo inflamatório purulento agudo do tecido subcutâneo rotineiramente encontrado na região abdominal e nas pernas das aves (GROSS, 1994; MESSIER *et al.*, 1993; MORRIS, 1994). A presença da celulite em carcaças resulta em condenação parcial ou total, de acordo com a Portaria nº210 de 10/11/1998 do Ministério de Agricultura e abastecimento, que aprova o Regulamento Técnico da Inspeção Tecnológica e Higiênico-Sanitária de Carne de Aves (BRASIL, 1998). Esta patologia tem sido considerada por alguns autores como uma das principais causas de condenação de carcaças de frango em abatedouros de uma forma geral (SANTANA *et al.*, 2008; ONDERKA *et al.*, 1997; ARMENDARIS, 2006; NORTON & HESS 1999; BRITO *et al.*, 2002). Apresenta etiologia multifatorial, havendo uma interação complexa de fatores ligados ao manejo, às aves e à genética bacteriana (BERCHIERI & MACARI, 2000). O microrganismo *Escherichia coli* tem sido o principal agente etiológico encontrado nestas lesões (MESSIER *et al.*, 1993,

PEIGHAMBARI *et al.*, 1995, ONDERKA *et al.*, 1997 e ANDRADE, 2005). Foi sugerido por Morris (1995) que a celulite está associada com lotes que apresentam outras doenças infecciosas. Lukert (1993), Rosales (1999) e Fallavenna (2001) citam que a doença infecciosa da Bolsa de Fabrício (DIB) está relacionada com o aparecimento de outras patologias, incluindo a celulite.

Segundo Onderka *et al.* (1997), a aparência da celulite facilita o correto reconhecimento da lesão pelos inspetores na planta de processamento. Fallavenna (2001) assume que a localização das lesões é decisiva na classificação da doença, pois a celulite aviária é mais comum no abdome ao contrário de outras doenças cutâneas.

Segundo A União Brasileira de Avicultura (UBABEF) em 2011, o Brasil ocupou mundialmente o primeiro lugar na exportação e o terceiro lugar na produção deste alimento. Para o abate e industrialização do frango vivo, e conseqüente transformação em carcaça inteira, sem partes faltantes, uma série de operações são realizadas nos frigoríficos que impactam na qualidade final deste produto. Segundo o Serviço de Inspeção Federal, de 2004 para 2005 no Brasil, o número de carcaças condenadas parcialmente por celulite na linha de inspeção dobrou (ARMENDARIS 2006). Nos Estados Unidos estima-se que as perdas por condenação das carcaças por celulite passam de 80 milhões de dólares por ano (NORTON & HESS 1999). Já no Brasil, Brito *et al.* (2002) estimaram que as perdas anuais por celulite aviária atingem a soma de 10 milhões de dólares.

Levando-se em consideração a importância desta patologia no contexto da avicultura e da produção de carne de frango, este estudo teve por objetivo identificar as lesões de celulite junto ao SIF responsável pelo abatedouro frigorífico localizado no estado de Goiás, realizar o isolamento microbiológico das lesões, promover o teste de antibiograma com o intuito de avaliar a expressão fenotípica das cepas isoladas e a detectar a presença de genes de resistência a antimicrobianos.

MATERIAL E MÉTODOS

1. Coleta, isolamento e identificação das lesões de celulite aviária.

A coleta das amostras de celulite aviária foi realizada junto ao Serviço de Inspeção Federal (SIF) do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), em um abatedouro frigorífico localizado no estado de Goiás. Foram coletados 25 fragmentos de carcaças de frangos de corte, condenados parcial ou totalmente, que apresentaram lesões irregulares, espessadas e com alteração de coloração, as quais eram consideradas pelo SIF como celulite aviária, seguindo a Portaria nº210 de 10/11/1998 do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (BRASIL, 1998). A maioria das lesões estava localizada nas regiões abdominais ventrais, coxas e no peito. As amostras foram acondicionadas em sacos plásticos estéreis e transportadas em caixas isotérmicas ao Laboratório de Microbiologia de Alimentos da Universidade de Brasília, para a realização do isolamento microbiológico e posterior identificação. O método estatístico usado foi o da análise de ocorrência por se tratar de um estudo observacional, conforme Pereira (1995).

A metodologia utilizada para o isolamento microbiológico foi descrita por Konemman *et al.* (2001) e por Oliveira (2000). As amostras foram devidamente identificadas e plaqueadas individualmente no meio de cultivo Agar Sangue (BioRad®) e incubadas a 37°C em estufas bacteriológicas (Quimis®) por 24 horas. Posteriormente, as colônias distintas foram separadas e plaqueadas individualmente em placas de Agar nutriente (Acumedia®) para a identificação bioquímica, utilizando-se para isto os seguintes meios de cultivo e testes bioquímicos: teste de oxidase, catalase, análise pelo método de GRAM e teste de KOH a 3%, TSI (Triple Sugar Iron), uréia, fenilalanina, citrato, indol, vermelho metila, arginina, lisina, gelatina, manitol, trealose, glicose e sacarose. Para as colônias GRAM positivas, foi utilizado o meio de cultura Baird-Parker (HIMEDIA®). Foram então realizadas leitura e interpretação das provas bioquímicas de acordo com Oliveira (2000) e Baron *et al.* (1994) para a identificação das espécies.

2. Teste de susceptibilidade antimicrobiana

Para cada colônia isolada e identificada foi realizado o teste de antibiograma, através do método de disco de difusão, conforme recomendado por National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS, 2003). As bases farmacológicas analisadas foram ampicilina (AMP) 10 µg, cefazolina (CFZ) 30 µg, gentamicina (GEN) 10 µg, espiramicina (SP) 100 µg, doxiciclina (DOX) 30 µg,

cefalexina (CFX) 30 µg, sulfonamida (SUL) 200 µg, cefalotina (CEF) 30 µg, penicilina (PEN) 6 µg, enrofloxacin (ENRO) 5 µg, tetraciclina (TET) 30 µg, neomicina (NEO) 30 UI, norfloxacin (NOR) 10 µg, eritromicina (ERI) 15 µg, amoxicilina (AX) 25 µg e cloranfenicol (CLO) 30 µg, sendo todos da marca BIO-RAD®. Para a realização do inóculo, foram selecionadas de três a cinco colônias isoladas e identificadas em ágar nutriente, e em seguida transferidas para um tubo contendo entre 4 e 5 mL do caldo TSB (Caldo triptona de soja; HIMEDIA®), sendo incubado a 35°C até alcançar a turbidez de 0,5 na escala padrão McFarland. Após esse período, um *swab* estéril foi mergulhado no caldo TSB e posteriormente o mesmo foi plaqueado em ágar Müeller-Hinton (HIMEDIA®), esfregando-se o *swab* em toda a superfície do ágar. Em seguida, com o uso de uma pinça anatômica esterilizada, foram distribuídos os discos de antimicrobianos por igual em cada placa de 100x20mm, de maneira que o centro dos discos de antibióticos entre um e outro não exceda 24 mm, conforme previamente recomendado por NCCLS (2003). Após este procedimento, as mesmas foram incubadas sob a temperatura de 35°C por 18 horas.

3. Extração de DNA das cepas bacterianas isoladas das lesões de celulite aviária

Para a realização da extração total de DNA bacteriano, as cepas isoladas foram plaqueadas individualmente em ágar nutriente (Acumedia®) e incubadas em estufa bacteriológica a 37°C por 24 horas. Após este período, 3 colônias foram selecionadas e inoculadas em tubos tipo falcon de 15 ml contendo 3 ml de caldo L (peptona de caseína 1%, extrato de levedura 0,5% e cloreto de sódio 1%) e posteriormente foram mantidas no homogenizador tipo *shaker* (New Brunswick Scientific Edison, N.J., USA) a 200 rpm por 12 horas, sob temperatura de 37°C. Deste caldo L foram utilizados 1 ml para a extração do DNA total, em que o método empregado foi o do fenol / clorofórmio (1:1), segundo o protocolo descrito por Sambrook *et al.* (2001). A visualização do DNA total foi realizada em gel de agarose a 0,8% com adição de brometo de etídio na concentração de 5mg/ml e visualizado em equipamento de luz ultravioleta (Majorscience®).

4. Detecção de genes de resistência antimicrobiana

As colônias bacterianas isoladas foram utilizadas individualmente para a realização das PCRs baseadas no protocolo descrito por Van *et al.* (2008), com pequenas modificações, em que foram desenvolvidas reações simples de PCR para as detecções individuais dos genes de resistência à tetraciclina *tetA*, *tetB* e *tetC*, para a detecção do gene de resistência aos aminoglicosídeos (*aac(3)-I*) e para a detecção do gene de resistência aos macrolídeos (*ereA*). Foi desenvolvida uma única reação para a detecção concomitante (PCR múltipla) dos genes de resistência à sulfonamidas (*Sul1*), beta-lactâmicos (*SHV*) e cloranfenicol (*cat1*). Os oligonucleotídeos utilizados para as detecções de cada gene de resistência estão descritos no Quadro 1.

Quadro 1. Oligonucleotídeos utilizados para detecção dos genes de resistência à tetraciclina, sulfonamida, cloranfenicol, aos aminoglicosídeos, aos Beta-lactâmicos e aos macrolídeos.

Gene	Resistência antimicrobiana conferida	Nome	Sequências de oligonucleotídeo 5'-3'	Tamanho do Produto amplificado em pares de bases
<i>Sul1</i>	Sulfonamida	Sul-F Sul-R	TTCGGCATTCTGAATCTCAC ATGATCTAACCCCTCGGTCTC	822bp
<i>SHV</i>	Beta-lactâmico	blaSHV-F blaSHV-R	TCGCCTGTGTATTATCTCCC CGCAGATAAAATCACCACAATG	768bp
<i>Cat1</i>	Cloranfenicol	CAT1-F CAT1-R	AGTTGCTCAATGTACCTATAACC TTGTAATTCATTAAGCATTCTGCC	547bp
<i>ereA</i>	Macrolídeo	Ere(A)-F Ere(A)-R	GCCGGTGCTCATGAACRRGAG CGACTCTATTTCGATCAGG1GC	419bp
<i>aac(3)-I</i>	Aminoglicosídeo	aac(3)-I-F aac(3)-I-R	ACCTACTCCCAACATCAGCC ATATAGATCTCACTACGCGC	157bp
<i>tetA</i>	Tetraciclina	tet(A)-F tet(A)-R	GTGAAACCCAACATACCCC GAAGGCAAGCAGGATGTAG	887bp
<i>tetB</i>	Tetraciclina	tet(B)-F tet(B)-R	CCTTATCATGCCAGTCTTTTGC ACTGCCGTTTTTTTCGCC	773bp
<i>tetC</i>	Tetraciclina	tet(C)-F tet(C)-R	ACTTGGAGCCACTATCGAC CTACAATCCATGCCAACCC	880bp

Fonte: Van *et al.* (2008).

As condições para a realização das PCR simples para detecção dos genes de resistência à tetraciclina *tetA*, *tetB* e *tetC* foram realizadas em um volume total de 25 µl de reação, contendo 10ng do DNA extraído de cada cepa bacteriana isolada das amostras de celulite, 10 pmoles de cada primer *forward* e *reverse* (IDT®), uma concentração final de 1,5 mM de MgCl₂, uma concentração final de 2,0 mM de dNTPs (Invitrogen®) e 1 U de Taq (Invitrogen®). As condições de amplificação no termociclador (BioRad®) foram: desnaturação inicial a 94°C por 5 minutos, com 30 ciclos de desnaturação a 94°C por 30 segundos, anelamento a 50°C por 30 segundos, extensão a 72°C por 1 minuto e um ciclo final de amplificação a 72°C por 10 minutos. Na reação de detecção do gene de resistência aos macrolídeos (*ereA*) e do gene de resistência aos aminoglicosídeos (*aac(3')-I*), o protocolo utilizado foi o mesmo descrito para os genes de resistência à tetraciclina, diferindo apenas na concentração final de MgCl₂ que foi de 2,5 mM e na temperatura de anelamento, a qual foi de 59°C para o gene *ereA* e de 55°C para o gene *aac(3')-I*. No protocolo original realizado por Van *et al.* (2008), a PCR desses dois genes de resistência (*ereA* e *aac(3')-I*) foi realizada em uma reação múltipla com outros genes de resistência.

As condições da PCR para a detecção simultânea (PCR múltipla) dos genes de resistência a sulfonamidas, cloranfenicol e Beta-lactâmicos (*sul1*, *cat1* e *SHV*) foram realizadas em um volume total de 25 µl de reação, contendo 10ng do DNA extraído de cada cepa isolada, com concentração final 3,0 mM de MgCl₂ sendo esta concentração modificada da proposta do protocolo original de Van *et al.* (2008) em que a concentração era de 4,0 mM. Foi utilizada uma concentração final de 2,0 mM de DNTP, 10 pmoles de cada primer *forward* e *reverse*, e 1 U de taq polimerase (Invitrogen®). As condições de amplificação foram: desnaturação a 94°C por 15 minutos, seguido de 30 ciclos de desnaturação a 94°C por 30 segundos, anelamento de 59°C por 30 segundos, sendo a temperatura de anelamento 58°C no protocolo original descrito por Van *et al.* (2008) e extensão a 72°C por 1 minuto e um ciclo final de amplificação a 72°C por 10 minutos. Os produtos da PCR foram visualizados e fotodocumentados no equipamento fotodocumentador (Majorscience®).

RESULTADOS

1. Isolamento microbiológico das amostras de celulite aviária

Das 25 amostras de celulite aviária analisadas, foram isoladas 11 (44%) cepas de *Escherichia coli*, 9 (36%) cepas de *Staphylococcus epidermidis*, 7 (28%) cepas de *Proteus mirabillis* e 3 (12%) cepas de *Manheimia haemolytica*, totalizando 30 cepas bacterianas, sendo que de algumas amostras de celulite foram isolados dois gêneros bacterianos. Os resultados do isolamento bacteriano, neste trabalho, revelaram a presença de mais de um tipo de microrganismo presente nas lesões de celulite aviária, oriundas de abatedouro frigorífico localizado no estado de Goiás.

2. Fenótipos de resistência a antimicrobianos das cepas isoladas

Os resultados do antibiograma obtidos neste trabalho para as onze cepas de *E. coli* para as nove cepas de *Staphylococcus epidermidis*, para as sete cepas de *Proteus mirabillis* e para as três cepas de *Manheimia haemolytica*, estão dispostos na Tabela 1. Foi observada uma resistência múltipla em todas as espécies bacterianas isoladas nas 25 amostras de celulite aviária, onde todas apresentaram resistência a pelo menos três (03) antimicrobianos, sendo, portanto multirresistentes, com exceção de uma amostra de *Staphylococcus epidermidis* que foi resistente apenas à ampicilina, e uma amostra de *Manheimia haemolytica* que foi resistente apenas à espiramicina.

3. Detecção de genes de resistência nas cepas isoladas das lesões de celulite aviária.

Os resultados obtidos na detecção dos genes de resistência antimicrobiana nas quatro espécies bacterianas isoladas estão dispostos na Tabela 2 (Figura 1 e 2). Foi observado em uma cepa de *E. coli* e de *P. mirabillis* que apresentaram o gene de resistência para betalactâmicos (SHV) foram fenotipicamente resistentes a esta classe de antimicrobianos (amoxicilina, ampicilina e penicilina). Já em uma cepa de *E. coli* e duas cepas de *S. epidermidis* positivas para o gene *Sul1*, esta foram

sensíveis fenotipicamente a esta droga. A cepa de *P. mirabilis* resistente ao cloranfenicol apresentou o gene de resistência corresponde a este antimicrobiano (*cat1*). Não foram detectados os genes de resistência aos macrolídeos (*ereA*) e aos aminoglicosídeos (*aac(3)-1*) em nenhuma das espécies bacterianas isoladas.

Tabela 1. Resultados do antibiograma realizado nas cepas de *E. coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus mirabilis* e *Manheimia haemolytica* isoladas das lesões de celulite aviária.

Agente	<i>E. coli</i>			<i>Staphylococcus epidermidis</i>			<i>Proteus mirabilis</i>			<i>Manheimia haemolytica</i>		
	R(%)	S(%)	I(%)	R(%)	S(%)	I(%)	R(%)	S(%)	I(%)	R(%)	S(%)	I(%)
Amoxicilina	100			44,44	55,56		57,14	42,86		33,33	66,67	
Penicilina	100			88,89	11,11		100			66,67	33,33	
Norfloxacina	18,19	81,81		11,11	88,89		28,58%	71,42		100		
Cloranfenicol	18,19	81,81		11,11	88,89		14,29	85,71			100	
Cefalotina	90,90	9,10		44,44	44,44	11,11	42,85	57,14		33,33	66,67	
Tetraciclina	90,90	9,10		44,44	44,44	11,11	100			33,3	33,33	33,33
Doxiciclina	81,81	18,19		22,22	77,7		100				66,67	33,33
Eritromicina	100			44,44	22,22	33,33	100			33,33	33,33	33,33
Cefazolina	45,46	27,27	27,27	44,44	55,56		85,71	14,29		33,33	66,67	
Espiramicina	100			66,67	11,11	22,22	100			100		
Cefalexina	63,63	9,1	27,27	44,44	55,56		100			33,33	66,67	
Sulfonamida	54,54	45,46		44,44	55,56		85,71	14,29		66,67	33,33	
Enrofloxacina	27,28	36,36	36,36	55,56	33,33	11,11	57,14	42,85			33,33	66,66
Ampicilina	81,81	9,10	9,10	88,89	11,11		57,14	28,57	14,29	66,67	33,33	
Neomicina	36,36	18,19	45,46	22,22	77,78		14,29	85,71		33,33	66,67	
Gentamicina	27,28	63,63	9,10	22,22	77,78		14,29	85,71		100		

R= resistente; S=sensível, I= intermediário.

Tabela 2. Resultado da detecção dos genes de resistências das 11 cepas de *E. coli*, 9 *Staphylococcus epidermidis*, 7 cepas de *Proteus mirabillis* e 3 cepas de *Manheimia haemolytica*, isoladas das lesões de celulite aviária oriundas de abatedouro frigorífico localizado no estado do Goiás.

Genes	<i>Antimicrobiano</i>	<i>E.coli</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Proteus mirabillis</i>	<i>Manheimia haemolytica</i>
tet(A)	Tetraclicina	3/11	1/9	0	0
tet(B)	Tetraciclina	5/11	2/9	3/7	0
tet(C)	Tetraciclina	0	0	0	1/3
Sul1	Sulfonamida	2/11	3/9	2/7	1/3
Cat1	cloranfenicol	0	0	1/7	0
Aac(3')-1	aminoglicosídeos	0	0	0	0
ereA	macrolídeo	0	0	0	0
SHV	Beta-lactâmicos	1/11	1/9	1/7	0

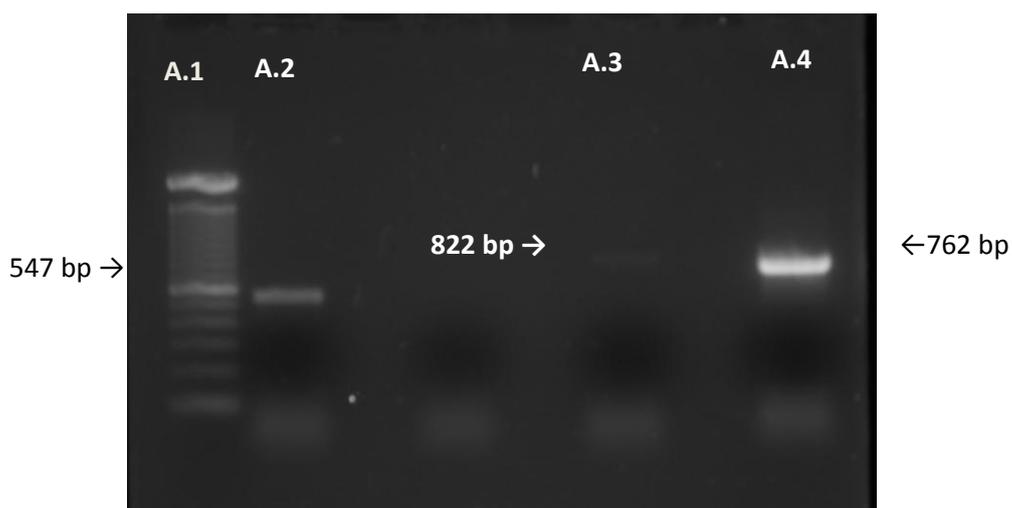


Figura 1 - PCR múltiplo para identificação dos genes de resistência antimicrobiana gene *SHV*, *cat1*, *Sul1*. A.1) marcador DNA Ladder 100bp (Invitrogen®); A.2) cepa de *Proteus mirabillis* - fragmento de 547 bp do gene *cat1* ; A.3) cepa de *Proteus*

mirabilis - fragmento de 822 do gene *Sul1*; A.4) cepa de *E. coli* - fragmento de 762 bp do gene *SHV*.

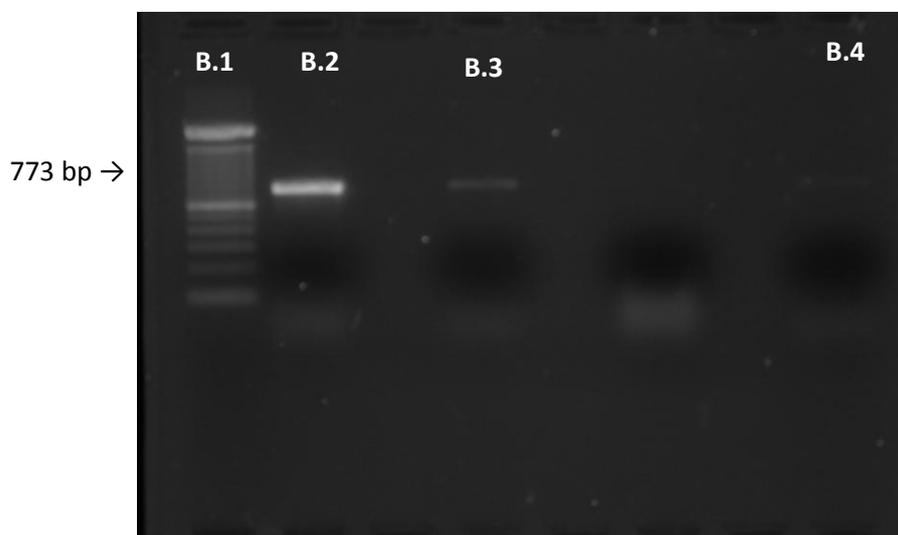


Figura 2 – PCR uniplex para identificação do gene de resistência *tetB* em três cepas de *E. coli*. B.1 – marcador DNA Ladder 100pb (Invitrogen®). B.2; B.3 e B.4 – fragmentos de 773bp.

DISCUSSÃO

Semelhantemente a estes resultados, Randall *et al.* (1984), em um estudo realizado na Inglaterra com frangos de corte, fizeram o primeiro relato de associação entre as bactérias *Escherichia coli* e *Pasteurella multocida* em lesões de celulite aviária. Messier *et al.* (1993) também isolaram *Escherichia coli* e *Streptococcus dysgalactiae* em amostras de celulite em frangos de corte no Canadá. Derakhshanfar *et al.* (2002), em um trabalho com carcaças de frangos de corte com celulite obtidas de abatedouro frigorífico no Iran, isolaram a *Escherichia coli* em 91,8% das carcaças, sendo as cepas de *E. coli* associadas ou não com *Staphylococcus aureus*. Também foram isolados *Actinomyces pyogenes* e *Staphylococcus aureus* como o único agente em algumas amostras.

Alguns trabalhos realizados no Brasil obtiveram resultados um pouco diferentes dos obtidos no presente estudo, no que se refere ao isolamento de mais de um tipo de microrganismos nas lesões de celulite aviária. Vieira *et al.* (2005) relatam apenas o isolamento da *Escherichia coli* em todas as 20 (100%) amostras de celulite aviária em frangos de corte provenientes de um abatedouro frigorífico localizado no estado do Rio de Janeiro. Brito *et al.* (2002) em um relato de caso em frangos de corte com 14 dias de idade, oriundos de granja produtora localizada no estado do Paraná, isolaram a mesma cepa de *Escherichia coli* em todas as carcaças de frango analisadas. Andrade (2005) também encontrou a *Escherichia coli* em lesões de celulite oriundas de frangos de corte no estado de São Paulo. De uma forma geral, pesquisas sobre a celulite aviária demonstram que a *Escherichia coli* é a bactéria mais frequentemente encontrada neste tipo de lesão (ODERKIRK, 1997; GOMIS *et al.*, 2000; FALLAVENA 2001).

Em alguns trabalhos realizados por diferentes autores observa-se que os resultados obtidos são semelhantes aos observados neste estudo, no que se refere à análise fenotípica da resistência a antimicrobianos. Gonçalves *et al.* (2005), em cepas de *E. coli* isoladas de lesões de aerossaculite, pericardite e traqueíte oriundas de frangos de corte no estado do Rio de Janeiro, encontraram 100% de resistência à penicilina, eritromicina e a outros agentes antimicrobianos. Gyles (2008) em uma revisão de dados oriundos de estudos sobre o perfil da resistência antimicrobiana de cepas de *E. coli* em frangos, realizados nos Estados Unidos, Canadá, França, Austrália e Islândia, concluiu que frequentemente as cepas de *E. coli* patogênicas das aves (EPEC) são altamente resistentes à tetraciclina, estreptomicina e sulfonamida. Xin-Sheng Li *et al.* (2007), em um trabalho com 70 cepas de *E. coli* isoladas de fígados provenientes de frangos criados em diferentes granjas na China, observaram uma alta resistência a ampicilina (83%). Zanatta *et al.* (2004) encontraram resultados semelhantes em um trabalho com 120 amostras de *E. coli* obtidas de aves comerciais necropsiadas na cidade de Descalvado, São Paulo. Estes autores observaram que 54,6% das amostras apresentaram resistência a cefalexina e cefalotina. Em um estudo realizado na Europa por Bywater *et al.* (2004), em amostras de bactérias comensais (*Escherichia coli*, *Salmonella* e *Campylobacter*) isoladas de animais de produção (bovinos, aves e suínos), a resistência à

gentamicina foi praticamente nula, apesar de ser um medicamento comum, mas de pouco uso na criação de animais naquela região.

Com relação ao cloranfenicol, apesar da baixa resistência a este antimicrobiano quando comparada a outros antimicrobianos testados neste estudo em cepas de *E. coli*, ela se fez presente em 18,19%. Isto pode ser justificado pelo fato da proibição do uso deste antimicrobiano em animais de produção pelo Ministério da Agricultura no ano de 2003. Outros autores também encontraram resistência a este agente antimicrobiano, como por exemplo, Brito *et al.* (2000) em um trabalho com 10 cepas de *E. coli* isoladas de lesões de celulite em codornas oriundas de granjas de exploração intensiva, da região norte do Paraná. Estes autores observaram que 90% das cepas de *E. coli* foram resistentes ao cloranfenicol. Bywater *et al.* (2004) em Países da União Européia observaram uma baixa resistência ao cloranfenicol em cepas de *E. coli* isoladas de frangos e de suínos saudáveis destinados à produção de carne, sendo está resistência não observada em amostras de bovinos. Em um estudo recente realizado na Coréia, Unno *et al.* (2011) isolaram cepas de *E. coli* oriundas de swabs de reto e fezes de humanos e animais domésticos, tais como frango de corte, e observaram uma alta resistência à tetraciclina, uma resistência moderada a cefazolina e gentamicina, e nenhuma resistência ao cloranfenicol.

Jacobsen *et al.* (2010) em um estudo realizado na Dinamarca com cepas de *E. coli* isoladas de amostras fecais de frango de corte e de carne de frango importadas de outros países e produzidas naquele país, observaram uma alta resistência a ampicilina, sendo os valores de 25% para carnes produzidas internamente e 40% para carnes importadas. Verificaram ainda resistência a sulfametazole, sendo 15% para carnes produzidas internamente e 45% para carnes importadas e verificaram uma resistência à tetraciclina, sendo 8% para carnes produzidas internamente e 58% para carnes importadas. Também foi observada uma alta resistência a ampicilina (17%), sulfametazole (18%), tetraciclina (12%) e ciprofloxacina (12%) nas amostras fecais de frangos de corte. Resultados semelhantes aos obtidos neste presente estudo, em relação à multirresistência encontrada em cepas de *E. coli* foram obtidos por Sharada *et al.* (2009), em um estudo realizado em Bangalore, Índia, com frangos de corte, que observaram multirresistência em todas as cepas isoladas de *E. Coli*. Persoons *et al.* (2009),

realizaram um estudo com granjas de frango de corte na Bélgica, onde foi observada a multirresistência em cepas de *E. coli* provenientes de amostras de pele oriundas de frangos saudáveis, sendo as cepas de *E. coli* resistentes a pelo menos 4 antimicrobianos distintos.

Em princípio não há relatos do isolamento microbiológico de *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus epidermidis* e *Manheimia haemolytica* em lesões de celulite aviária. Entretanto alguns autores relatam a ocorrência de resistência antimicrobiana desses microrganismos isolados de outras fontes. Shin-hee *et al.* (2005) em um estudo com carne moída bovina, de peru, de frango e suína, obtidos de um estabelecimento comercial localizado em Stillwater, Oklahoma, Estados Unidos, isolaram 64 cepas multirresistentes de *Proteus mirabilis*, apenas nas amostras de carnes homogêneas de peru, frango e suína. As cepas isoladas foram resistentes a pelo menos 4 agentes antimicrobianos, sendo a maioria resistente à ampicilina, tetraciclina, gentamicina e kanamicina. Yao *et al.* (2011) em um estudo com amostras de fezes de suínos oriundos de uma propriedade localizada no leste da China, encontraram uma única cepa de *P. mirabilis* que foi resistente ao cloranfenicol, trimetoprim/sulfametoxazole e a tetraciclina. Mamber & Katz (1985) em um estudo com fezes de frangos de corte, suplementados com 50g de bacitracina, eritromicina, penicilina, estreptomicina e oxitetraciclina por tonelada de ração oriunda de propriedade localizada na cidade de Delaware na Pensilvânia, encontraram resistência de cepas de *P. mirabilis* a tetraciclina, cloranfenicol, estreptomicina, ampicilina e kanamicina. Os resultados obtidos pelos autores citados foram semelhantes aos obtidos neste presente estudo, no que se refere à resistência a agentes antimicrobianos testados em comum.

Já para as cepas de *Staphylococcus epidermidis*, Even *et al.* (2010) em um estudo realizado na França, isolaram 33 cepas desta bactéria de amostras de queijo e embutidos fermentados secos, e de amostras clínicas de pacientes internados. Este autores observaram que 73% destes microrganismos foram resistentes a pelo menos um dos 9 antimicrobianos testados. Apresentaram 18% de resistência à tetraciclina, 36% à eritromicina, 39% à penicilina, 18% à norfloxacin, dentre outros antimicrobianos. Onni *et al.* (2011), em um estudo com 131 cepas de *S. epidermidis* isoladas de mastites de cabras, oriundas de diversas áreas geográficas da região da Sardenha, na Itália, observaram que 38% das cepas eram resistentes à penicilina,

7,6% eram resistentes à tetraciclina e 2,3% resistentes a ambos os agentes antimicrobianos penicilina e tetraciclina. Perreten *et al.* (1998) em um estudo em amostras de queijos e de carnes na Europa, isolaram cepas de *S. epidermidis* em queijos do tipo Gruyère e Appeneller, sendo estas cepas resistentes a eritromicina, lincomicina e penicilina.

Com relação às cepas de *Manheimia haemolytica*, alguns autores isolaram esta bactéria de outras fontes que não a celulite aviária. Klima *et al.* (2011) em um estudo em amostras nasofaringeanas bovinas, coletadas no início e final de confinamentos, em duas propriedades localizadas na região sul de Alberta, Canadá, isolaram cepas de *M. haemolytica* sendo todas as cepas isoladas resistentes a sulfametazole/trimethoprim, ceftiofur, enrofloxacin, florfenicol e gentamicina. Neste mesmo estudo, os autores demonstraram que das 409 isolados de *Manheimia haemolytica*, 39 cepas (9,54%) apresentaram resistência a apenas um tipo de agente antimicrobiano e cinco cepas (1,2%) apresentaram resistência a mais de um agente antimicrobiano. Hendriscken *et al.* (2008) realizaram um levantamento de dados sobre a susceptibilidade a agentes antimicrobianos de bactérias patogênicas, dentre elas a *M. haemolytica* isoladas de amostras de bovinos oriundas de países europeus, entre o período de 2002 e 2004. Os dados do antibiograma realizado em cepas de *M. haemolytica* isoladas de amostras de bovinos doentes coletadas na Dinamarca, Inglaterra, França, Itália, Holanda e Portugal demonstraram um baixo nível de resistência à maioria dos antimicrobianos testados, com a exceção de tetraciclina e ampicilina, os quais a resistência foi alta em as amostras de todos os países.

De uma forma em geral, em relação às resistências antimicrobianas observadas neste trabalho, mais estudos devem ser realizados para se averiguar a real origem desta resistência. O fato de se verificar a resistência em bactérias isoladas deste tipo de lesão apresenta grande importância para a saúde pública, tendo em vista que estas lesões podem ser uma possível fonte de contaminação cruzada no processamento da tecnologia do abate de aves dentro de abatedouros frigoríficos, podendo ser uma fonte de disseminação de microrganismos resistentes a algumas drogas antimicrobianas em carcaças de frangos, quando do aproveitamento parcial de carcaças.

Em relação aos resultados obtidos na detecção dos genes de resistência a antimicrobianos, Van *et al.* (2008) em um estudo com cepas de *E. coli* isoladas de amostras de frangos de corte no Vietnã observaram a presença concomitante do gene *tetA* e *tetC*, *tetB* e *tetC*. Tais resultados são semelhantes aos encontrados neste presente estudo no que se refere à presença de dois genes de resistência concomitantes em uma mesma cepa de *E. coli*. Xin-sheng *et al.* (2007) detectaram a presença do gene *cat1* em 11 de 70 cepas de *E. coli* isoladas de fígados de frangos doentes provenientes de granjas na China. Abdullah *et al.* (2010) em um estudo com amostras de carne de frango crua, oriundas de supermercados localizados na cidade de Taif na Arábia Saudita, detectaram a presença do gene *Sul1* em todas as cepas de *E. coli* isoladas das amostras analisadas.

Soufi *et al.* (2009) também detectaram, em cepas de *E. coli* isoladas de amostras de carne de frango e de perus oriundas de abatedouros frigoríficos na Tunísia, o gene de resistência a sulfonamida (*Sul1*) isoladamente ou concomitante com outros genes de resistência à sulfonamida como o *sul2* e *sul3*. Estes mesmos autores detectaram ainda a presença do gene *tetA*, que foi o único gene de resistência à tetraciclina encontrada nestas amostras. Simeoni *et al.* (2008) em um estudo em amostras obtidas a partir de várias etapas da cadeia de produção de duas fábricas de produtos de carne suína, localizadas no norte da Itália, isolaram *S. epidermidis*, sendo observada a presença de genes de resistência à tetraciclina (*tetM*, *tetO* e *tetK*), a beta-lactâmicos (*blaZ*), aminoglicosídeos (*aac (6')aph2*), meticilina (*mecA*) e macrolídeos-lincosamida-streptograminas (*ermA*, *ermB* e *ermC*). Também foi observada a presença de bactérias multirresistentes tanto nos animais como nos alimentos testados.

Even *et al.* (2010) isolaram 129 cepas de *Staphylococcus* ssp em amostras de queijos, de embutidos e de pacientes hospitalizados na França, onde a espécie *S. epidermidis* (33 cepas) foi a mais predominante nas amostras de infecções nasocomiais de pacientes hospitalizados, mas também foi isolada nas amostras dos alimentos testados. Os autores observaram que o *S. epidermidis* albergavam um maior número de genes de resistência a antimicrobianos como o gene *tetK* e *BlaZ*. Charles *et al.* (1985) observaram a resistência ao cloranfenicol de cepas de *Proteus mirabilis* através da expressão de um gene cromossomal para cloranfenicol acetiltransferase (CAT). Klima *et al.* (2011) em cepas de *Manheimia haemolytica*

isoladas de amostras nasofaringeanas bovinas, detectaram a presença do gene de resistência a *tetH* para tetraciclina e do gene *ROB-1* para beta-lactâmicos. Simeoni *et al.* (2008) detectaram os genes de resistência *tetK* e *tetM* em cepas de *S. epidermidis* em amostras de carne suína.

De uma forma em geral houve uma compatibilidade entre os resultados obtidos nas análises fenotípicas de resistência antimicrobiana e as detecções dos genes de resistência. A presença do gene de resistência ao cloranfenicol pode sugerir que este gene ainda permanece presente em cepas bacterianas, apesar da proibição do uso desta droga desde 2003 pelo MAPA. Segundo Even *et al.* (2010) as estirpes como os *S. epidermidis* relacionadas aos alimentos podem representar significativamente um reservatório de genes de resistência aos antimicrobianos podendo haver uma significativa taxa de transferência entre os microrganismos presentes em alimentos. Maiores estudos devem ser conduzidos no sentido de ser verificar a origem e a possibilidade dessa transferência da resistência pelos microrganismos isolados em alimentos.

CONCLUSÃO

No presente estudo foram identificadas 25 lesões de celulite aviária no abatedouro frigorífico localizado no estado de Goiás. Foram isoladas cepas de *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus mirabilis* e *Manheimia haemolytica* das amostras de lesões de celulite aviária, sendo o primeiro estudo de isolamento e detecção de genes de resistência a agentes antimicrobianos neste tipo de lesão nessa região. Foi observada uma alta resistência à penicilina, amoxicilina, tetraciclina, eritromicina e espiramicina. Também foi observada a resistência ao cloranfenicol em cepas de *E. coli*, *Proteus mirabilis* e *Staphylococcus epidermidis* indicando que, apesar de este agente antimicrobiano ter sido proibido no Brasil em 2003, sua resistência ainda se faz presente em cepas bacterianas isoladas de fontes animais. Foi detectada a presença de genes de resistência a agentes antimicrobianos pela PCR nas quatro espécies bacterianas isoladas nas lesões de celulite. Os resultados obtidos neste presente estudo demonstram a presença de resistência antimicrobiana em bactérias isoladas de um alimento destinado ao consumo humano. Faz-se necessário a realização de mais estudos para se verificar

a origem desta resistência e analisar o risco da probabilidade de ocorrer à contaminação de uma carcaça na ocasião da inspeção, em casos de aproveitamento parcial da mesma.

REFERÊNCIAS

ABDULLAH D. A., YOUSSEF A. G., SABRY A. H. Antibiotic Resistance in *Escherichia coli* Isolated from Retail Raw Chicken Meat in Taif, Saudi Arabia. *Foodborne Pathogens and Disease*. March 2010, 7(3): 281-285.2010.

ANDRADE. L. C. **Histopatologia e identificação da *Escherichia coli* como agente causal da celulite aviária em frangos de corte**. Universidade Federal Fluminense, Niterói. 2005.

ARMENDARIS, P. **Abate de aves- dados de condenação, serviço de inspeção federal**, MAPA. 5º Simpósio de Sanidade Avícola da UFSM, agosto. 2006.

BARON E. J., PETERSON L. R., FINEGOLD S. M. **Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology**; 9ª edição. Ed. Mosby. St. Louis MO.1994.

BERQUIERE, A. J., MACARI, M. FACTA- Fundação APINCO de Ciências e tecnologia avícolas. FAPESP. **Doença das Aves**: 39-41. 2000.

BRASIL, Portaria nº 210 de 10 de novembro de 1998. Aprova o Regulamento Técnico da Inspeção Tecnológica e Higiênico-Sanitária de Carne de Aves. Ministério da Agricultura e do Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária.

BRITO, B. G. et al. Celulite em codornas (*Coturnix coturnix japonica*) por *Escherichia coli*: sensibilidade e perfil de resistência antimicrobiana. **Semina: Ci. Agrárias**, Londrina, v.21. n. 1: 27-32, mar. 2000.

BRITO, B. G. et al. Cervical cellulitis in broilers chickens for *Escherichia coli*. **Semina: Ciências agrárias**, Londrina, v.23, n.1: 81-84, jan/jun.2002.

BYWATER. R. et al. A European survey of antimicrobial susceptibility among zoonotic and commensal bacteria isolated from food-producing animals. **J Antimicrob Chemother**, 54: 744-754.2004.

DERAKHSHANFAR A., GHANBARPOUR. R. A. Study on avian cellulitis in broiler chickens. **Veterinarski arhiv** 72 (5): 277-284.2002.

EVEN, S. et al. Low occurrence of safety hazards in coagulase negative staphylococci isolated from fermented foodstuffs. **International Journal of Food Microbiology** 139: 87–95.2010.

FALLAVENA, L. C. B. **Lesões cutâneas em frangos de corte. Causas, diagnóstico e Controle.** In: Conferência APINCO de ciência e tecnologia. Anais: 205-216.2001.

GOMIS S.M. et al. Studies on cellulitis and other disease syndromes caused by *Escherichia coli* in broilers in Sri Lanka. **Tropical Animal Health and Production** 32: 341-351.2000.

GONÇALVES P.M.R. **Escherichia coli com detecção do gene iss por PCR, micoplasmas e salmonelas na qualidade sanitária de frangos de corte ao abate.** Tese de Doutorado em Medicina Veterinária, Curso de Pós-Graduação em Higiene Veterinária e Processamento Tecnológico de Produtos de Origem Animal, Universidade Federal Fluminense, Niterói Rio de Janeiro.2005.

GROSS, W.G. Diseases due to *E. coli* in poultry. In: GYLES, C.L. *Escherichia coli* in domestic animals and humans. Oxon: CAB International: 237-259.1994.

CHARLES I. G. et al. Resistance to Chloramphenicol in *Proteus mirabilis* by Expression of a Chromosomal Gene for Chloramphenicol Acetyltransferase. **Journal of bacteriology**, Vol. 164, No. 1: 114-122.1985.

GYLES, L. C. Antimicrobial resistance in selected bacteria from poultry. **Animal Health Research Reviews** 9(2); 149–158.2008.

HENDRIKSEN R.S. et al. Prevalence of antimicrobial resistance among bacterial pathogens isolated from cattle in different European countries: 2002–2004. **Acta Veterinaria Scandinavica**: 50:28.2008.

JAKOBSEN L. et al. *Escherichia coli* Isolates from Broiler Chicken Meat, Broiler Chickens, Pork, and Pigs Share Phylogroups and Antimicrobial Resistance with Community-Dwelling Humans and Patients with Urinary Tract Infection. **Foodborne Pathogens and Disease** Vol. 7(5): 537-547.2010.

KLIMA C. L. et al. Genetic characterization and antimicrobial susceptibility of *Mannheimia haemolytica* isolated from the nasopharynx of feedlot cattle. *Veterinary Microbiology* 149: 390–398.2011.

KONEMMAN E. W. et al. **Diagnóstico microbiológico**. 5ª Ed. Médici. 1465p.2001.

LUKERT, P.D. **Conceitos para uma vacinação bem sucedida. In: simpósio da doença de gumboro**. Anais campinas FACTA: 50-56. 1993.

MAMBER S. W., KATZ S. E. Effects of Antimicrobial Agents Fed to Chickens on Some Gram- Negative Enteric Bacilli. **Applied and environmental microbiology**, Sept: 638-648.1985.

MESSIER, S. et al. Focal dermatitis and cellulitis in broiler chickens: bacteriological and pathological findings. **Avian Disease**. v.37: 839-844.1993.

MORRIS M. P. Broiler cellulitis update. **Broiler Indust**. March: 36-39.1994.

NCCLS. **National Committee for Clinical Laboratory Standards**. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard-Eighth Edition. NCCLS document M2-A8 (ISBN 1-56238-485-6). NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2003.

NGELEKA M. et al. *Escherichia coli* Cellulitis in Broiler Chickens: Clonal Relationships among Strains and Analysis of Virulence- Associated Factors of Isolates from Diseased Birds. **Infection and immunity**, Aug. p. 3118–3126. 1996.

NORTON R.A; HESS J.B. Cellulitis in broilers chickens. **World Poultry**. v.15 (12):56-59. 1999.

ONDERKA D.K. et al. *Escherichia coli* associated Cellulitis in Broilers. Correlation with systemic infection and Microscopic Visceral Lesions, and Evaluation for Skin Trimming. **Avian Diseases**, v. 41: 935-940.1997.

ODERKIRK A. Broiler Cellulitis. Poultry Fact Sheet, Nova Escócia, Canadá. **Poultry Service Industry**.1997

OLIVEIRA J. S. **Microbiologia veterinária. Guia Bacteriológico Prático**. 2ª edição. Ed. ULBRA.2000.

ONNI T. ET AL. Antimicrobial susceptibilities and population structure of *Staphylococcus epidermidis* associated with ovine mastitis. **Veterinary Microbiology** Vol.148 (1): 45–50.2011.

PEIGHAMBARI S.M. et al. *Escherichia coli* cellulitis: Experimental infections in broiler chickens. **Avian Disease**, v.39: 125-134.1995.

PEREIRA. G. M. **Epidemiologia: teoria e prática**. Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.1995.

PERSOONS D. et al. The Importance of Sample Size in the Determination of a Flock-Level Antimicrobial Resistance Profile for *Escherichia coli* in Broilers. **Microbial drug resistance** Vol.17 (4):513-519. 2011.

PERRETEN V. et al. Antibiotic Resistance Genes in Coagulase-negative *Staphylococci* Isolated from Food. **System. Appl. Microbiol.** 21:113-120.1998.

RANDALL C.J. et al. A new skin disease in broilers? **Veterinary Record**, London, v.114: 246.1984.

ROSALES A.G. **Novas perspectivas no controle de doenças virais: enfermidade de gumboro**. In: conferencia APINCO de ciência e tecnologia avícolas, Campinas SP. P: 62-72.1999.

SAMBROOK J., RUSSEL W. D. **Condensed protocols from molecular cloning**. Ed. Cold Spring Lab. Press. 1ª edição. 2001.

SANTANA, A. P. et al. Causes of condemnation of carcasses from poultry in slaughterhouses located in State of Goiás, Brazil. **Ciência Rural**, v.38.2008.

SIMEONI D. et al. Antibiotic resistance genes and identification of Staphylococci collected from the production chain of swine meat commodities. **Food Microbiology** 25: 196–201.2008.

SHARADA R., RUBAN S., THIYAGEESWARAN M. 2009. Antibiotic Resistance Pattern Of *Escherichia Coli* Isolated From Poultry In Bangalore. **The Internet Journal of Microbiology**. 2009 vol. 7 n.1.

SHIN-HEE K. et al. Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Isolated from Farm Environments and Retail Products in Oklahoma. **Journal of Food Protection**, Vol.68 (10):2022-2029.2005.

SOUFI L. et al. Prevalence and Diversity of Integrons and Associated Resistance Genes in *Escherichia coli* Isolates from Poultry Meat in Tunisia **Foodborne Pathogens and Disease**. November 6(9): 1067-1073.2009.

UBABEF- **União Brasileira de Avicultura**. Relatório Anual 2010/2011. Disponível em: http://www.abef.com.br/ubabef/publicacoes_relatoriosanuais.php. Acesso em: 20 marc. 2011.

VAN, T. T. H, et al., Safety of raw meat and shellfish in Vietnam: an analysis of *Escherichia coli* isolations for antibiotic resistance and virulence genes. **Int. Journal of food microbiology**. 124: 217-223.2008.

VIEIRA, T. B. et al. Celulite em frangos de corte abatidos sob inspeção sanitária: aspectos anatomopatológicos associados ao isolamento de *Escherichia coli*. **R. Bras. Ci. Vet.**, v.13 n. 3, p.174-177, set/dez. 2006.

XIN-SHENG LI, et al. Antimicrobial susceptibility and molecular detection of chloramphenicol and florfenicol resistance among *Escherichia coli* isolates from diseased chickens. **J. Vet. Sci.** 8(3): 243–247. 2007.

YAO Q. et al. Dissemination of the *rmtB* gene carried on *IncF* and *IncN* plasmids among *Enterobacteriaceae* in a pig farm and its environment. **J Antimicrob Chemother** 66: 2475–2479. 2011.

ZANATTA G. F. et al. Susceptibilidade de amostras de *Escherichia coli* de origem aviária a antimicrobianos. **Arq. Inst. Biol.**, São Paulo, v.71, n.3, p.283-286, jul./set. Disponível em: http://200.144.6.109/docs/arq/V71_3/zanatta.PDF. Acesso em: 22 fev.2012. 2004.

CAPÍTULO III

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho demonstrou a presença de *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus mirabilis* e *Manheimia haemolytica* em lesões de celulite aviária em frangos de corte provenientes de um abatedouro frigorífico localizado no estado de Goiás através de métodos de isolamento microbiológico. Também foi identificada a presença de genes de resistência a diversos antimicrobianos, bem como a presença de resistência antimicrobiana múltipla nas cepas bacteriana isoladas. Os resultados obtidos neste presente estudo sugerem um possível problema para a saúde pública, devido à capacidade que esses microrganismos apresentam de transmitir genes de resistência antimicrobiana para outros microrganismos presentes na microbiota intestinal de humanos e animais, podendo inviabilizar o uso destas drogas para uso clínico.

Esta alta resistência antimicrobiana observada tanto neste estudo como em outros realizados em diversos países provavelmente se deve ao aumento de bactérias multirresistentes, principalmente pelo uso indiscriminado de antimicrobianos em humanos.

Apesar de os resultados apresentarem altas resistências das espécies bacterianas isoladas nas amostras de celulite aviária, são necessários mais estudos para que se possa ter uma real dimensão da presença destes microrganismos em

carcaças de frangos e em produtos finais disponíveis em estabelecimentos comerciais destinados ao consumo humano.