

A contribuição da aquacultura para a emergência, disseminação e transferência de resistência bacteriana aos antibióticos: origem, potenciadores e soluções

The contribution of aquaculture to the emergence, dissemination and transference of antimicrobial resistance: origin, drivers and solutions

Santos L.¹, Ramos F.¹

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

RESUMO

A aquacultura é uma das áreas de desenvolvimento estratégico, a nível mundial, e a sua importância está bem patente no seu crescimento significativo ao longo das últimas décadas. As práticas de produção intensivas e semi-intensivas usadas nesta indústria favorecem surtos frequentes de doença e, nesta medida, a utilização de antibióticos com fins profiláticos e terapêuticos é uma prática comum. O presente artigo de revisão aborda as principais preocupações que decorrem desta realidade, especialmente relacionadas com a emergência, disseminação e transferência de resistência bacteriana aos antibióticos. A pressão seletiva exercida por estes fármacos – habitualmente presentes em doses sub-terapêuticas, por longos períodos, na água e nos sedimentos – configura o ambiente propício à emergência e seleção de estirpes bacterianas resistentes, promovendo e estimulando a transferência genética horizontal. É hoje amplamente reconhecido que a transferência de bactérias e de genes de resistência bacteriana aos antibióticos, do ambiente aquático para os ambientes terrestres, e vice-versa, resulta em efeitos nefastos para a saúde humana e animal, e também para o ecossistema aquático. Importa, nesta medida, promover uma aliança global assente no compromisso da diminuição substancial da quantidade de antibióticos usados em aquacultura, incentivando os produtores a adotar outras medidas de prevenção da doença, tais como padrões de higiene adequados, vacinas ou probióticos, entre outras. É necessário encetar um caminho novo, mudando o paradigma vigente de produção de animais para consumo humano, de modo a que possa ser limitada, dentro do possível, a ameaça crescente da resistência bacteriana aos antibióticos.

Palavras-chave: aquacultura, antimicrobianos, resistência bacteriana, transferência genética horizontal, *One Health*.

ABSTRACT

Aquaculture is one of the worldwide strategic development fields, and its importance is evident in its significant worldwide growth in the last decades. The intensive and semi-intensive practices used in this industry lead to frequent disease outbreaks and, therefore, the use of antimicrobials, for prophylactic and therapeutic purposes, is a customary practice. The present paper reviews the major issues of concern that arise from this reality, especially related to the emergence, dissemination and transference of antimicrobial resistance. The selective pressure exerted by these drugs – usually present in sub-therapeutic doses for prolonged periods, in water and sediments – represents the ideal framework for the emergence and selection of resistant bacterial strains, promoting and stimulating horizontal gene transfer. The transference of antimicrobial resistant genes and antimicrobial-resistant bacteria from aquatic to terrestrial animal husbandry and to human environments, and vice versa, with detrimental effects on both human and animal health, and also in aquatic ecosystem, is now largely recognised. A global effort must be performed, leading to a substantial decrease in antimicrobial use and overuse in aquaculture, encouraging stakeholders to adopt other disease preventive measures, such as adequate hygiene standards, vaccines or probiotics, among others. Shaping a new path is crucial, in order to contain the increasing threat of antimicrobial resistance.

Keywords: Aquaculture, Antimicrobials, Antimicrobial Resistance, Horizontal Gene Transfer, *One Health*.

¹ REQUIMTE/LAQV, Pharmacy Faculty, University of Coimbra, Azinhaga de Santa Comba, 3000-548 Coimbra, Portugal.

Autora para correspondência: luciamlsantos@gmail.com

Submetido/Submitted: 25 julho 2019 Aceite/Accepted: 31 julho 2019

INTRODUÇÃO

A necessidade de disponibilizar alimento a uma população mundial em constante expansão – as estimativas apontam para 9,8 bilhões de pessoas em 2050¹ – tem conduzido a uma crescente exigência e competição pelos recursos naturais, num cenário em que as alterações climáticas estão a mudar significativamente aquilo que podemos esperar do nosso planeta, em termos de recursos. Esta conjuntura tem favorecido a importância crescente da aquacultura, nomeadamente no que respeita à disponibilidade de fontes proteicas para a alimentação humana. A importância deste sector foi, aliás, reconhecida pela comunidade internacional que assumiu compromissos sem precedentes em setembro de 2015, quando as Nações Unidas adoptaram a Agenda 2030 para o Desenvolvimento Sustentável², que realça a contribuição das pescas e da aquacultura como fatores de sustentação para o desenvolvimento social, económico e ambiental.

A indústria da aquacultura tem crescido a um ritmo muito superior ao de qualquer outra indústria de produção de animais destinados ao consumo humano, passando de uma produção de 16,8 milhões de toneladas em 1990 para 80 milhões de toneladas em 2016³. Constatou-se igualmente que, desde 2016, a contribuição relativa da aquacultura para a disponibilização de peixe e outras espécies destinadas ao consumo humano, ultrapassa a contribuição dada pela captura³.

Este rápido e intensivo crescimento veio reforçar, também, a preocupação com a qualidade do peixe consumido, na medida em que a elevada concentração de animais, em pequenos espaços aquáti-

cos, aumenta consideravelmente o risco de emergência e disseminação de doença infecciosa nestas explorações⁴. Nesta medida, a utilização de antibióticos e outros desinfectantes químicos, com fins profiláticos e terapêuticos, é uma prática corrente para controlar a emergência de surtos infecciosos⁵.

Neste enquadramento, torna-se premente a regulamentação e supervisão apropriadas desta atividade, de modo a ser evitada a utilização inapropriada destes fármacos, com consequências negativas para a saúde dos consumidores.

O enquadramento regulamentar relativo à utilização de antibióticos em aquacultura é limitado, difere significativamente entre países, sendo praticamente inexistente nos países que lideram a produção de produtos de aquacultura⁶, como por exemplo a China⁷.

Em aquacultura, os antibióticos são usados essencialmente com fins profiláticos e metafiláticos⁸, e uma vez que são escassos os antibióticos especificamente desenhados e aprovados para aquacultura, os produtos autorizados para outras espécies são usados na produção de peixe. Este padrão de utilização, juntamente com a sua utilização excessiva e abusiva, conduzem à selecção de bactérias aquáticas resistentes aos antibióticos, que contaminam produtos edíveis destinados ao consumo humano^{5,8,9}.

A UTILIZAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS EM ANIMAIS PRODUTORES DE ALIMENTO E A EMERGÊNCIA DE RESISTÊNCIA BACTERIANA

A resistência bacteriana aos antibióticos (RBA) é atualmente considerada uma ameaça séria a nível global e, de acordo

com a Organização Mundial da Saúde (OMS)¹⁰, atinge já valores alarmantes em muitas regiões. As bactérias resistentes são responsáveis por infecções mais difíceis de tratar, e que habitualmente requerem fármacos mais caros e mais tóxicos. Em alguns casos, as bactérias tornaram-se resistentes a todos os antibióticos conhecidos¹¹.

A problemática da RBA, e suas implicações, tem sido alvo de numerosos estudos e relatórios, sendo que recentemente tem sido usada evidência económica para chamar a atenção para este problema, tendo sido publicadas estimativas alarmantes relacionadas com os elevados custos económicos associados à resistência bacteriana¹²⁻¹⁴.

Para o agravamento do problema da RBA concorre não somente o uso inadequado destes fármacos em medicina humana, mas também a sua extensiva utilização em animais produtores de alimento, que favorece a emergência de bactérias zoonóticas resistentes em ambientes agrícolas¹⁵, sendo que evidências clínicas e microbiológicas recentes sugerem que genes que conferem resistência e bactérias resistentes podem ser transferidos de animais criados industrialmente, incluindo peixes, para o homem¹⁶.

Para além da elevada quantidade de antibióticos consumidos na produção de animais destinados ao consumo humano, que se estima ser superior à quantidade consumida em medicina humana (valores expressos em miligramas por quilograma de biomassa estimada/ano)⁴, é particularmente relevante o facto de praticamente todos os antimicrobianos (AM) usados em produção animal serem estruturalmente semelhantes aos

usados em medicina humana, promovendo fenómenos de co-selecção e resistência cruzada entre eles¹⁷.

Refira-se que seis das classes de AM mais comuns (aminoglicosídeos, macrólidos, penicilinas, quinolonas, sulfonamidas e tetraciclinas), e que integram a lista da OMS¹⁸ de AM de importância crítica para medicina humana, são comumente usadas na produção animal e de aquacultura. Dos 51 AM reportados como sendo usados pelos principais produtores de animais e de aquacultura¹⁹, 39 constam da referida lista da OMS¹⁸, e, destes, 37 estão classificados como de importância crítica ou muito elevada.

Refira-se que algumas moléculas de último recurso em medicina humana, como por exemplo a colistina, estão a ser exaustivamente usadas na produção animal. As polimixinas são, atualmente, a última opção farmacológica para infecções causadas fundamentalmente por bactérias gram negativo multirresistentes, tais como *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii*²⁰. Surtos infecciosos recentes, a nível hospitalar, causados por *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella*) produtores de carbapenemases, e também por *Pseudomonas* e *Acinetobacter*, levaram à re-introdução do tratamento sistémico com colistina, como arma terapêutica de última linha. Não obstante as limitações suscitadas pelo perfil de segurança deste fármaco, a colistina desempenha hoje um papel de enorme relevância para a saúde pública. Em 2014, o consumo de polimixinas na produção de animais destinados ao consumo humano ultrapassou muito largamente o seu consumo em medicina humana, com valores reportados de 10,0 e 0,03 mg/kg de biomassa estimada, res-

petivamente⁴.

A resistência à colistina tornou-se particularmente preocupante após a identificação recente da possibilidade de transferência desta resistência através de elementos genéticos móveis, e não somente através da transmissão vertical, como se presumia até à data²¹. Liu, *et al.*²² descreveram recentemente um gene *mcr-1* mediado por plasmídeo que confere resistência à colistina, associado a elementos transponíveis localizados em diferentes tipos de plasmídeos (pHNSHP45, IncI2, IncX4, IncHI2, IncP, etc.). Adicionalmente, o mesmo estudo²² detetou a presença deste gene em 20% dos animais testados na área, na China, e em 1% da população humana, indiciando fortemente que a selecção desta resistência se deveu ao uso da colistina em animais, e que o gene pode ser transferido ao homem.

O USO DE ANTIMICROBIANOS EM AQUACULTURA. PADRÕES DE RESISTÊNCIA EMERGENTES E IMPACTO NA SAÚDE HUMANA E AMBIENTAL

O uso de AM com fins profiláticos é uma prática generalizada e comum em aquacultura, no sentido de evitar a emergência e rápida propagação da infecção, especialmente na circunstância de não existirem outras medidas de prevenção em curso nestas explorações. Habitualmente, os AM são administrados a populações inteiras de peixe, contendo animais doentes, saudáveis e portadores, num processo conhecido por metafilaxia.

Adicionalmente, as consequências desta prática ultrapassam largamente o impacto na saúde animal e humana, na

medida em que os fármacos contidos nas rações podem persistir no ambiente aquático durante longos períodos, sendo rapidamente disseminados através dos sistemas aquáticos, com a consequente pressão seletiva exercida em diversos ecossistemas¹⁶. Esta situação é agravada pela baixa biodisponibilidade destes fármacos na maioria das espécies de peixe²³, resultando na elevada dispersão dos resíduos nos sistemas aquáticos²⁴.

A determinação de resíduos de AM em peixe pode fornecer informação relevante acerca do tipo e, eventualmente, da quantidade destes fármacos que são usados na produção de aquacultura, na medida em que os resíduos de AM permanecem nos tecidos do peixe por elevados períodos de tempo, dependendo da sua estabilidade.

Estão definidos limites regulamentares traduzidos no limite máximo de resíduos (LMRs) permitidos nas partes edíveis dos produtos de origem animal, em algumas regiões. Na Europa, por exemplo, o Regulamento (CE) 470/2009²⁵ define os procedimentos para o estabelecimento de LMRs de substâncias farmacologicamente ativas em produtos de origem animal, limites estes que se encontram fixados no Regulamento (UE) 37/2010²⁶. Contudo, existem diferenças muito relevantes nos LMRs fixados, bem como no tipo de fármacos aprovados, ao nível dos diversos países e regiões, o que se revela inexplicável em face do mercado global que cada vez mais é uma realidade. Refira-se, a título de exemplo, que somente a União Europeia (UE) permite a utilização de fluoroquinolonas em aquacultura, ao contrário do que sucede nos EUA, Austrália ou Canadá²⁷. Sublinhe-se que as quinolonas são con-

siderados AM de importância crítica para medicina humana pela OMS¹⁸.

Adicionalmente, são também muito díspares os valores dos LMRs aprovados para alguns contaminantes. Por exemplo, o LMR para a soma dos resíduos de tetraciclina em tecidos edíveis de peixe é de 100 μgKg^{-1} na UE e Chile, sendo de 200 μgKg^{-1} no Canadá e na Austrália, e de 2000 μgKg^{-1} nos EUA²⁷.

A somar a todas as disparidades regulamentares verificadas entre os países e regiões ditos desenvolvidos, refira-se que nas regiões do globo que lideram a produção de peixe em aquacultura, o enquadramento regulamentar, em matéria de utilização de antibióticos, é praticamente inexistente. A China, o maior produtor e exportador de peixe e produtos de pescado³, contribuindo com cerca de 62% da produção mundial³, não são exigidas receitas médicas veterinárias para a administração de antibióticos a animais⁷.

Neste aspeto, a Noruega é considerada um país modelo, onde a utilização de AM na produção de aquacultura é fortemente regulada. Através da implementação de boas práticas de produção, uso de vacinas e probióticos, entre outros, a Noruega reduziu a utilização de AM até níveis negligenciáveis. Entre 1987 e 2013, a utilização de AM na produção de salmão diminuiu 99%, registando-se simultaneamente um aumento de 20 vezes na sua produção²⁸.

Em contraponto, no Chile - o 2.º maior produtor mundial de salmão - a quantidade de AM usada para produzir 1 tonelada de salmão é de 279 g, enquanto que na Noruega essa quantidade é de 4,8g, para produzir a mesma quantidade de peixe¹⁵.

Está bem documentado cientificamente que a exposição de agentes patogénicos dos peixes, assim como de bactérias aquáticas, a AM conduz à emergência de resistência bacteriana²⁹, e vários estudos estabelecem uma relação causal entre a utilização de AM específicos em aquacultura e um aumento de bactérias resistentes a esses AM^{30,31}. Adicionalmente, outros estudos sustentam a hipótese de que o desenvolvimento de RBA em ambientes de aquacultura pode contribuir para a resistência em agentes patogénicos humanos^{32,33}.

Apesar de não estar inequivocamente estabelecida uma associação entre a utilização de AM em aquacultura e a transferência de determinantes de resistência bacteriana a bactérias humanas, as conclusões de numerosos estudos permitem-nos, desde já, salientar algumas conclusões:

- Existe uma elevada prevalência de bactérias resistentes nas zonas circundantes a explorações de produção de aquacultura^{5,8};
- A utilização de AM em aquacultura resulta na entrada destes fármacos no meio ambiente circundante, com o potencial de aí exercerem pressão seletiva, promovendo o aumento da frequência de resistência bacteriana em bactérias ambientais³⁴⁻³⁶;
- Estudos moleculares demonstram que os genes envolvidos na aquisição de resistência em bactérias associadas à aquacultura, exibem elevada semelhança estrutural com genes de resistência detetados em bactérias terrestres, responsáveis por doenças infecciosas nos animais e no homem³⁷.

A presunção de longa data de que as populações bacterianas são genética-

mente separadas está ultrapassada. Sabemos que as populações bacterianas dos ecossistemas humano, animal e ambiental são biologicamente contínuas, em resultado da transferência genética horizontal e bidirecional¹⁵. Na verdade, tem vindo a crescer a evidência laboratorial e observacional de transferência genética horizontal entre microorganismos patogénicos humanos e aquáticos e, em resultado disso, novos elementos genéticos podem ser assimilados pelo pangenoma bacteriano terrestre, incluindo bactérias patogénicas humanas, tornado o tratamento da doença infecciosa no homem mais difícil^{38,39}.

As vias mais prováveis de contacto entre as bactérias aquáticas, contendo determinantes de RBA, e as bactérias terrestres decorrem da contaminação aquática por resíduos agrícolas, do escoamento de águas pluviais e de descargas de estações de tratamento de resíduos⁴¹. Mais importante do que a identificação precisa das vias de contacto, é o facto de esta ligação entre as populações bacterianas suscitar um conjunto de preocupações relacionadas com o facto de os AM usados em aquacultura continuarem a assumir enorme importância em medicina humana¹⁵.

DISCUSSÃO E PERSPETIVAS FUTURAS

A atual dimensão do impacto da utilização de AM em animais produtores de alimento permanece envolta em várias incertezas, embora a evidência científica disponível permita estabelecer uma associação inequívoca entre esta prática, a emergência de estirpes resistentes aos AM e a transferência de determinantes de resistência a agentes patogénicos hu-

manos. E este é um problema de saúde pública que exige uma intervenção urgente.

A RBA é um fenómeno natural, que ocorre desde a introdução dos primeiros antibióticos na prática clínica, e mesmo uma inevitabilidade que decorre da sua utilização. Já Fleming, no seu discurso de Nobel em 1946⁴² se referia a esta situação. O que é novo, e preocupante, é o aumento exponencial da incidência de resistência a cada vez mais antibióticos, por cada vez mais estirpes bacterianas, sendo que já existem bactérias resistentes a todos os antibióticos conhecidos. Por outro lado, a descoberta, desenvolvimento, fabrico e comercialização de novos antibióticos abrandou significativamente nos últimos 20 anos, apresentando uma baixíssima taxa de sucesso. Somente 1 em cada 16 moléculas antibióticas em investigação chegam à fase de aplicação clínica⁴³.

Nos últimos anos, vários países, organizações internacionais e agências sanitárias têm proposto medidas concretas de combate à RBA^{4,14,44-46}. Ainda assim, a incidência de infeções causadas por bactérias multirresistentes, incluindo a tratamentos de última linha, tem vindo a aumentar de forma significativa.

A Comissão Europeia tem vindo a chamar a atenção para este problema, ao longo das últimas duas décadas, desde a Estratégia Comunitária contra a Resistência Bacteriana de 2001⁴⁷, reforçada pelo Plano de Acção 2011¹², notável pela sua abordagem baseada no conceito *One Health* da OMS, e passando pela recente revisão do plano de acção⁴⁴ solicitada pelos Estados Membro, que propõe um conjunto concreto de medidas a ser adotado.

Pelo impacto ecológico global da RBA, a estratégia *One Health* é a forma mais apropriada de abordagem ao problema, reconhecendo que a saúde humana, animal e ambiental estão interligadas, e que as doenças são transmitidas dos animais ao homem, e vice-versa, devendo portanto ser abordadas como um todo. A designação “*One Health*” é reconhecida globalmente e amplamente usada no seio da UE, e também na Declaração Política das Nações Unidas sobre RBA⁴⁵. Alguns autores têm vindo a propôr estruturas conceptuais de abordagem à problemática da RBA, assentes no conceito *One Health*, centralizando e integrando dados referentes ao consumo de AM em animais e no homem, com os dados relativos à RBA no homem, animais, alimentos e ambiente. Do ponto de vista global, o conceito deverá expandir-se para incluir a aquacultura, que

deverá privilegiar uma abordagem que minimize os riscos para a saúde pública, animal e ambiental. A figura 1 reproduz uma estrutura conceptual proposta pelos autores⁴⁸, para a vigilância e monitorização da RBA em aquacultura, assente nas permissas da estratégia *One Health*.

Preservar a eficácia dos antibióticos deverá ser um compromisso de todos, e medidas urgentes devem ser adotadas, em todos os setores.

No caso concreto da aquacultura, deverá ser promovida uma redução significativa da quantidade total de AM usados nesta indústria, através do estabelecimento de limites à sua utilização, através de um pacto global e compromissos assumidos por todos os países. Adicionalmente, deverá ser proibida a utilização de AM de importância crítica em medicina humana neste setor.

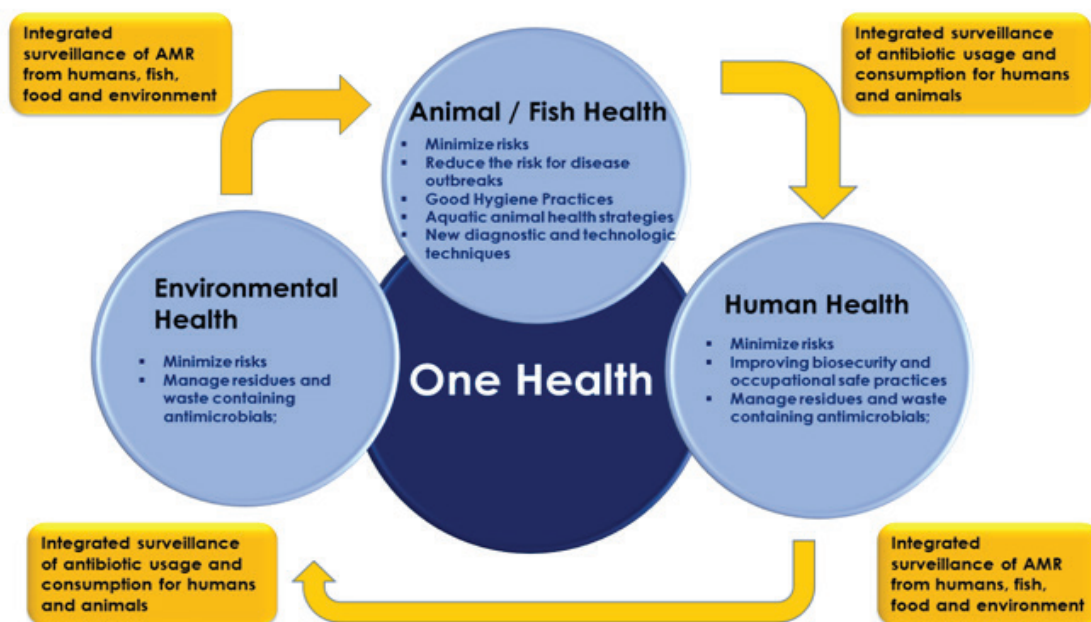


Figura 1. Estrutura conceptual de abordagem à vigilância da RBA em aquacultura, com base no conceito *One Health*.

A redução progressiva e eficaz no consumo de AM implica a introdução de medidas alternativas para limitar a emergência e disseminação da infecção, existindo exemplos bem-sucedidos em países que implementaram medidas específicas para reduzir a necessidade de utilização de AM em aquacultura. Na aquacultura norueguesa, em particular, as vacinas demonstraram grande eficácia na prevenção das infecções bacterianas mais recorrentes^{24,49}, assegurando-se ainda assim a liderança norueguesa na produção mundial de salmão.

Para além da implementação da vacinação, outras medidas preventivas têm vindo a ser bem definidas pela Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO)⁵⁰, incluindo o uso de imunoestimulantes, de probióticos e a melhoria das condições ambientais. Também as boas práticas de produção devem ser promovidas, através da otimização de parâmetros relacionados com a qualidade da água, densidade de animais ou controlo da temperatura⁵¹, entre outros. Por fim, também a adequada formulação da dieta, especialmente no que respeita ao conteúdo de vitaminas e outros elementos, é fundamental para modular a resiliência do peixe na resistência à infecção⁵².

CONCLUSÃO

O acesso a peixe de boa qualidade deverá constituir uma preocupação global, devendo despoletar medidas de melhoria na regulamentação e controlo no que respeita ao uso de AM.

A estratégia deverá conduzir à adopção progressiva de medidas conducentes à implementação de boas práticas de produção, vacinação, biossegurança e mo-

nitorização da infecção, assim como padrões adequados de higiene e perfil da dieta para as espécies cultivadas.

Somente uma abordagem coordenada e holística, assente no conceito *One Health*, para a produção de animais destinados à alimentação humana e aquacultura, permite a aplicação coerente e sistemática da política europeia “*da exploração agrícola até à mesa*”, assegurada pela implementação de boas práticas e parâmetros de qualidade em cada etapa intermédia até que o alimento chegue ao consumidor.

REFERÊNCIAS

1. United Nations - Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Population Prospects: The 2017 Revision, Key Findings and Advance Tables. Working Paper No. ES-A/P/WP/248, 2017. Available: <https://www.compassion.com/multimedia/world-population-prospects.pdf> [acesso 2017.08.14]
2. United Nations. Transforming our World: The 2030 Agenda for Sustainable Development. Resolution adopted by the General Assembly on 25 September 2015, A/RES/70/1. Available: <https://sustainabledevelopment.un.org/content/documents/21252030%20Agenda%20for%20Sustainable%20Development%20web.pdf> [acesso 2017.08.14]
3. FAO, 2018. The State of World Fisheries and Aquaculture 2018. Meeting the sustainable development goals. Rome: FAO. Available: <http://www.fao.org/3/i9540en/I9540EN.pdf> [acesso 2018.11.21].
4. ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), EFSA (Euro-

pean Food Safety Authority), and EMA (European Medicines Agency). ECDC/EFSA/EMA second joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals – Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA) Report. *EFSA Journal* 2017, 15(7):4872, 135 pp. doi:10.2903/j.efsa.2017.4872

5. Cabello F, Godfrey H, Tomova A, *et al.* Antimicrobial use in aquaculture re-examined: its relevance to antimicrobial resistance and to animal and human health. *Environ Microbiol* 2013; 15(7): 1917–1942

6. Pruden A, Larsson DGJ, Amezquita A, *et al.* Management Options for Reducing the Release of Antibiotics and Antibiotic Resistance Genes to the Environment. *Environ Health Perspect* 2013; 21(8): 878-885

7. Maron DF, Smith TJS and Nachman KE. Restrictions on antimicrobial use in food animal production: an international regulatory and economic survey. *Global Health* 2013; 9(48):11pp. doi:10.1186/1744-8603-9-48

8. Cabello FC. Heavy use of prophylactic antibiotics in aquaculture: A growing problem for human and animal health and for the environment. *Environ Microbiol* 2006; 8(7): 1137–1144. doi:10.1111/j.1462-2920.2006.01054.x

9. Ryu SH, Park SG, Choi SM, *et al.* Antimicrobial resistance and resistance genes in *Escherichia coli* strains isolated from commercial fish and seafood. *Int J Food Microbiol* 2012; 152: 14–18

10. WHO. Antimicrobial Resistance.

Global Report on Surveillance. Geneva: World Health Organization, 2014, pp 257. ISBN: 9789241564748. Available: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/> [acesso 2017.07.19]

11. ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017

12. European Commission. Action plan against the rising threats from antimicrobial resistance. Communication from the Commission to the European Parliament and the Council, Director General for Health and Consumers. Brussels, Belgium: European Commission; 2011. Available: http://ec.europa.eu/dgs/health_food-safety/docs/communication_amr_2011_748_en.pdf [acesso 17.08.22]

13. TATFAR (Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance). Progress report: recommendations for future collaboration between the US and EU. Atlanta, GA: US Centres for Disease Control and Prevention (CDC), 2014, pp. 85. Available: https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/tatfar-progress_report_2014.pdf [acesso: 2017.03.17]

14. O’Neill J, editor. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. The review on antimicrobial resistance. London, UK: HM Government; 2016. pp. 84. Available: https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf [acesso: 17.07.20]

15. Cabello F, Godfrey H, Buschmann A and Dölz H. Aquaculture as yet another

environmental gateway to the development and globalisation of antimicrobial resistance. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: e127–e133

16. O'Neill, J. (ed.), 2015. Antimicrobials in Agriculture and the environment: reducing unnecessary use and waste. The Review on antimicrobial resistance. London, UK: HM Government; 2015. pp. 44. Available: <https://amr-review.org/sites/default/files/Antimicrobials%20in%20agriculture%20and%20the%20environment%20-%20Reducing%20unnecessary%20use%20and%20waste.pdf>

17. EMA/AMEG (European Medicines Agency - Antimicrobial Advice Ad Hoc Expert Group). Answers to the requests for scientific advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals. EMA: 2014. Available online: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/07/WC500170253.pdf [acesso 17.08.02]

18. WHO. Critically Important Antimicrobials for Human Medicine (6th revision 2018). 2019. Available: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312266/9789241515528-eng.pdf?ua=1> [acesso 2019.05.03]

19. Done HY, Venkatesan AK and Halden RU. Does the recent growth of aquaculture create antibiotic resistance threats different from those associated with land animal production in agriculture? *The AAPS Journal* 2015; 17(3):513-524

20. EMA/AMEG (European Medicines Agency - Antimicrobial Advice Ad Hoc Expert Group). Updated advice on the use of colistin products in animals within the European Union: development of resistance and possible impact on hu-

man and animal health. 2016. (EMA/CVMP/CHMP/231573/2016). Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500211080.pdf [acesso 17.08.02]

21. Olaitan AO, Morand S and Rolain JM. Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria. *Front Microbiol* 2014; 5(643): 1-18

22. Liu Y-Y, Wang Y, Walsh T, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis* 2016; Feb;16(2):161-8. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00424-7. Epub 2015 Nov 19

23. Romero J, Gloria Feijoo C and Navarrete P. Antibiotics in Aquaculture – Use, Abuse and Alternatives. In: Carvalho ED, David GD and Silva RJ, Editors. Health and Environment in Aquaculture, Rijeka, Croatia: InTech; 2012, p. 159-198. DOI: 10.5772/2462. Available: <https://www.intechopen.com/books/health-and-environment-in-aquaculture/antibiotics-in-aquaculture-use-abuse-and-alternatives> [acesso 2017.25.07]

24. Burrige L, Weis JS, Cabello F, et al. Chemical use in salmon aquaculture: A review of current practices and possible environmental effects. *Aquaculture* 2010; 306(1- 4): 7-23

25. European Commission. Regulation (EC) No 470/2009 of the European Parliament and of the Council of 6 May 2009. Official Journal of the European Union, L, 152, 11e22

26. European Commission, 2010. Commission Regulation (EC) 37/2010, of 22

December 2009, on pharmacologically active substances and their classification regarding maximum residue limits in foodstuffs of animal origin. Official Journal of the European Communities, L15:1-72.

27. Okocha RC, Olatoye IO and Adedeeji OB. Food safety impacts of antimicrobial use and their residues in aquaculture. *Public Health Reviews* 2018; 39:21.

28. Tiedje JM, Wang F, Manaia CM, Virta M, Sheng HJ, Ma LP, Zhang T, Topp E. Antibiotic resistance genes in the human-impacted environment: A One Health perspective. *Pedosphere* 2019. 29(3): 273–282.

29. Sørnum H. Antimicrobial Drug Resistance in Fish Pathogens. In: Aarestrup F, Editor. *Antimicrobial Resistance in Bacteria of Animal Origin*, Washington, DC: ASM Press, 2006, p. 213-238.

30. Kerry J, Coyne, R, Gilroy D, et al. Spatial distribution of oxytetracycline and elevated frequencies of oxytetracycline resistance in sediments beneath a marine salmon farm following oxytetracycline therapy. *Aquaculture* 1996; 145:31-39

31. Tendencia EA and Peña LD. Antibiotic resistance of bacteria from shrimp ponds. *Aquaculture* 2001; 195:193-204

32. Furushita M, Shiba T, Maeda T, et al. Similarity of tetracycline resistance genes isolated from fish farm bacteria to those from clinical isolates. *Appl Environ Microbiol* 2003; 69: 5336-5342

33. Rhodes G, Huys G, Swings J, et al. Distribution of oxytetracycline resistance plasmids between aeromonads in hospital and aquaculture environments: implication of Tn1721 in dissemination of the tetracycline resistance deter-

minant tetA. *Appl Environ Microbiol* 2000; 66: 3883–3890

34. Chen H, Liu S, Xu XR, et al. Antibiotics in typical marine aquaculture farms surrounding Hailing Island, South China: Occurrence, bioaccumulation and human dietary exposure. *Mar Pollut Bull* 2015; 90: 181–187

35. Miranda CD, Tello A and Keen PL. Mechanisms of antimicrobial resistance in finish aquaculture environments. *Front Microbiol* 2013; 4: 233

36. Zhu YG, Zhao Y, Li B, et al. Continental-scale pollution of estuaries with antibiotic resistance genes. *Nat Microbiol* 2017; 2: 16270

37. Smith, P. Antimicrobial resistance in aquaculture. *Rev Sci Tech Int Epiz* 2008; 27: 243–264

38. Erauso G, Lakhal F, Bidault-Toffin A, et al. Evidence for the role of horizontal transfer in generating pVT1, a large mosaic conjugative plasmid from the clam pathogen, *Vibrio tapetis*. *PLoS ONE* 2011; 6:e16759

39. Fondi M and Fani R. The horizontal flow of the plasmid resistome: clues from inter-generic similarity networks. *Environ Microbiol* 2010; 12: 3228–3242

40. Watts JEM, Schreier HJ, Lanska L and Hale MS. The Rising Tide of Antimicrobial Resistance in Aquaculture: Sources, Sinks and Solutions. *Mar Drugs* 2017; 15(158): 16pp. doi:10.3390/md15060158

41. Coyne R, Smith P and Moriarty C. The fate of oxytetracycline in the marine environment of a salmon cage farm. *Mar Environ Health Ser* 2001; 3: 1–24

42. Fleming A. Nobel Lecture, December 11, 1945. Available: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1945/>

fleming/lecture/ [acesso 2018.11.30]

43. Payne DJ, Gwynn MN, Holmes DJ and Pompliano DL. Drugs for bad bugs: confronting the challenges of antibacterial discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6: 29-40

44. European Commission. A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR). Brussels, 2017. Available: https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_summary_action_plan_2017_en.pdf [acesso 17.08.22]

45. United Nations. Political Declaration of the high-level meeting of the General Assembly on antimicrobial resistance. New York, USA: UN, 2016. Available: <http://www.un.org/pga/71/event-latest/high-level-meeting-on-antimicrobial-resistance/> [acesso 2017.06.20]

46. WHO. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. Geneva: World Health Organization, 2015. ISBN 9789241509763. Available: http://www.wpro.who.int/entity/drug_resistance/resources/global_action_plan_eng.pdf [acesso 2017.08.03]

47. European Commission. Communication from the Commission on a Community Strategy Against Antimicrobial Resistance. Brussels, 20.06.2001,

COM(2001) 333 final. Available: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52001DC0333&from=EN> [acesso 17.08.22]

48. Santos L e Ramos F. Antimicrobial resistance in aquaculture: current knowledge and alternatives to tackle the problem. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2018. 52: 135 - 143.

49. Midtlyng PJ, Grave K and Horsberg TE. What has been done to minimize the use of antibacterial and antiparasitic drugs in Norwegian aquaculture? *Aquacult Res* 2011; 42: 28–41

50. Cogliani C, Goossens H and Greko C. Restricting Antimicrobial Use in Food Animals: Lessons from Europe. *Microbe* 2011; 6(6): 274-279

51. Rodgers C J and Furones MD. Antimicrobial agents in aquaculture: Practice, needs and issues. *Options Médit* 2009; 86: 41-59

52. Lall SP. Nutrition and health of fish. In: 2000.. In: Cruz -Suárez LE, Ricque-Marie D, Tapia-Salazar M, Oliveira-Novoa MA and Civera-Cerecedo R., editors. *Avances en Nutrición Acuícola V. Memorias del V Simposium Internacional de Nutrición Acuícola*. Mérida, Yucatán, Mexico: 19-22 November 2000; 11 pp