



Ambiente marinho e resistência bacteriana aos antimicrobianos: impacto à saúde humana

Ingrid Cristine Guimarães Pereira¹, Ygor Ferreira Garcia da Costa², Wesley Gonçalves de Moraes², Marinella Silva Laport³, Maria Silvana Alves², Flávia Lúcia Piffano Costa Pellegrino¹

AUTHOR AFILIATIONS

- 1 – Fundação Centro Universitário Estadual da Zona Oeste
- 2 – Universidade Federal de Juiz de Fora
- 3 – Universidade Federal do Rio de Janeiro

CONTACT

flpellegrino@hotmail.com

ABSTRACT

The marine environment has been receiving attention from scholars in the field of bacterial resistance to antimicrobials over the last few decades, mainly due to the presence, in this environment, of a great diversity of bacterial species carrying genetic elements involved with resistance and of free genes that encode mechanisms of resistance. On the other hand, studies point to the sea as a promising source of new compounds with antibiotic effect, many of them active against pathogenic bacteria. These studies have collaborated in understanding the origin and dynamics of antimicrobial resistance in bacterial communities in their natural habitat. Thus, the present work consists of a current and relevant review of the literature with regard to the importance of the marine environment and its relationship with bacterial resistance to antimicrobials, and addresses general aspects of this phenomenon, the main marine bacterial species carrying resistance genes and the impact of this relationship on human health.

Keywords: Marine environment; Antimicrobial resistant bacteria; Resistance genes; Public health.

RESUMO

O ambiente marinho vem recebendo atenção de estudiosos da área de resistência bacteriana aos antimicrobianos ao longo das últimas décadas, principalmente devido à presença, nesse ambiente, de grande diversidade de espécies bacterianas carregando elementos genéticos envolvidos com a resistência e de genes livres que codificam mecanismos de resistência. Por outro lado, estudos apontam o mar como uma fonte promissora de novos compostos com efeito antibiótico, muitos deles ativos contra bactérias patogênicas. Estes estudos têm colaborado no entendimento da origem e da dinâmica da resistência antimicrobiana nas comunidades bacterianas em seu habitat natural. Assim, o presente trabalho consiste em uma revisão atual e relevante da literatura no que diz respeito à importância do ambiente marinho e à sua relação com a resistência bacteriana aos antimicrobianos, e aborda aspectos gerais desse fenômeno, as principais espécies

bacterianas marinhas carreando genes de resistência e o impacto dessa relação na saúde humana.

Palavras-chave: Ambiente marinho; Bactérias resistentes aos antimicrobianos; Genes de resistência; Saúde pública.

INTRODUÇÃO

A resistência bacteriana aos antimicrobianos é considerada um dos principais e mais graves problemas de saúde pública mundial do século XXI (WHO, 2017a, 2018b). Este evento está intimamente relacionado à globalização e fatores como o comércio e a migração humana e animal podem atuar como facilitadores do fluxo de bactérias resistentes (O'NEILL, 2016; WHO, 2018a). O presente cenário retrata os conceitos *One Health* e *Global Health* de que diversos ambientes naturais, humanos e animais, podem contribuir para a disseminação dessa resistência e representar riscos à saúde humana (HERNANDO-AMADO et al., 2019).

Sob a ótica dos ambientes, os oceanos representam dois terços da superfície do planeta com expressiva biodiversidade, contendo mais de 300.000 espécies de plantas e animais. Sua exploração sustentável é de extrema importância, visto que muitos produtos marinhos avançam com sucesso para os estágios finais de ensaios clínicos, inclusive muitos deles com ação antibiótica. Em contrapartida, o ambiente marinho abriga uma enorme diversidade de espécies de bactérias carreando genes e elementos genéticos envolvidos com a resistência antimicrobiana (RAM), caracterizando o mar como um potencial reservatório de bactérias resistentes (DONIA & HAMANN, 2003; HATOSY & MARTINY, 2015).

Apesar da riqueza marinha natural, fatores como o descarte inapropriado de efluentes, o escoamento indevido de resíduos químicos e,

principalmente, a presença residual de antibióticos provenientes do descarte de esgotos e dejetos hospitalares, da aquicultura (produção de organismos aquáticos), da agricultura e da pecuária, têm contribuído para a pressão seletiva de bactérias resistentes aos antibióticos (BARCELOS et al., 2016).

A disseminação ambiental de bactérias resistentes pode ser favorecida pelas águas residuais ricas em nutrientes, substâncias antibióticas e metais pesados que oferecem ambiente favorável ao crescimento bacteriano (GUYOMARD-RABENIRINA et al., 2017; THOMAS & NIELSEN, 2005; YE et al., 2017). Segundo Gullberg et al. (2011), mesmo em ambientes como o mar, com concentrações muito baixas de antibióticos em função da degradação e diluição dessas substâncias, a seleção e a manutenção de bactérias resistentes podem ocorrer (GULLBERG et al., 2011). A água do mar contaminada, os sedimentos e os intestinos dos animais marinhos podem servir como reservatórios de cepas bacterianas virulentas e resistentes aos antibióticos (GUYOMARD-RABENIRINA et al., 2017). Esse fato gera impacto direto na saúde humana, uma vez que a contaminação da água e de alimentos com bactérias resistentes pode gerar doenças infecciosas difíceis de serem tratadas (VASCONCELOS et al., 2017; WHO, 2018b).

Por outro lado, estudos relatam que bactérias resistentes aos antimicrobianos podem ser ubíquas, estando presentes em ambientes naturais nunca expostos à contaminação antibiótica, e que grande parte dos genes de resistência adquiridos por bactérias patogênicas teve sua origem nos

ambientes naturais (ALLEN et al., 2010; KNAPP et al., 2011; MIRANDA, 2012). Elementos genéticos envolvidos com a resistência como plasmídeos, transposons e integrons, carregados por estes micro-organismos, podem ser transferidos de uma bactéria para outra na natureza (ANDERSSON & HUGHES, 2011; WOOLDRIDGE, 2012).

Diante desta realidade, é essencial que o habitat marinho seja cada vez mais explorado e estudado no contexto da RAM (ALLEN et al., 2010; ANDERSSON & HUGHES, 2011; KNAPP et al., 2011; MIRANDA, 2012; WOOLDRIDGE, 2012).

O presente artigo de revisão foi elaborado com o objetivo de levantar a literatura científica e analisar dados que relacionam o ambiente marinho com a resistência bacteriana aos antimicrobianos, abordando a diversidade de espécies bacterianas e os elementos genéticos que carregam, com ênfase no impacto à saúde humana.

METODOLOGIA

Inicialmente, foi realizada uma revisão da literatura a partir da coleta de dados utilizando as bases *Pubmed*, *Scopus*, *Web of Science (ISI Web of Knowledge)* e *Science Direct*, entre janeiro de 2018 e dezembro de 2019. Foram empregadas palavras-chave que permitissem localizar qualquer publicação científica que abordasse os seguintes temas: ambiente marinho e resistência antibiótica, bactérias presentes em ambientes aquáticos e genes de resistência aos antibióticos presentes nesses ambientes. Após essa busca, foi efetuada a seleção dos conteúdos que melhor se alinhassem ao tema central da presente revisão: o ambiente marinho e sua relação com a resistência bacteriana aos antimicrobianos. Em seguida, as listas de referência dos artigos originais e de revisão selecionados foram pesquisadas e analisadas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O fenômeno da resistência bacteriana aos antimicrobianos: uma grave ameaça à saúde pública mundial

A resistência bacteriana consiste em um fenômeno natural, no entanto, o uso indiscriminado de antimicrobianos, por décadas, na prática clínica humana e veterinária, tem contribuído para a seleção de bactérias resistentes (WHO, 2017a).

Ao receber o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina, em 1945, Alexander Fleming discursou: "Chegará o tempo em que a penicilina poderá ser comprada por qualquer pessoa e haverá o risco de que o homem ignorante facilmente a use para se automedicar, expondo seus micro-organismos a concentrações não letais desse antibiótico, tornando-os resistentes" (FLEMING, 1945).

Uma bactéria é considerada resistente, quando cresce, *in vitro*, na presença da concentração do antibiótico que atinge a corrente sanguínea, permanecendo viável apesar da exposição à droga que pode causar a sua morte (bactericida) ou inibir o seu crescimento (bacteriostático) (TAVARES, 2007; GUMBO, 2011). Segundo um padrão de definições proposto por Magiorakos et al. (2011), bactérias são consideradas multirresistentes ou multidrogarresistentes (MDR) quando apresentam resistência a pelo menos uma de três diferentes classes de antibióticos utilizados no tratamento de infecções, extensivamente resistentes (XDR) quando são resistentes à quase todas as classes restando apenas uma ou duas opções antibióticas terapêuticas, e panresistentes (PDR) quando resistem à todas as classes de antibióticos disponíveis comercialmente para o tratamento (MAGIORAKOS et al., 2011).

O uso irracional de antimicrobianos na prática médica e o uso extensivo de antibióticos nos setores agrícola e veterinário têm contribuído para o aumento nas taxas de resistência de bactérias aos antimicrobianos em todo o mundo (MICHAEL et al., 2014; WHO, 2017b).

Grande parte das bactérias de importância médica tem apresentado resistência a, pelo menos, uma classe de antibióticos utilizada na antibioticoterapia. É comum o isolamento de enterobactérias produtoras de β -lactamases de espectro estendido [do inglês *Extended-Spectrum β -Lactamases* (ESBL)] e por isso resistentes aos β -lactâmicos (PEIRANO & PITOUT, 2019), enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos (ATAIDE & ABADE, 2015), *Pseudomonas aeruginosa* resistente aos carbapenêmicos (MCCRACKEN et al., 2019) e *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina, cuja resistência é mediada pelo gene *mecA* e que se estende aos β -lactâmicos em infecções comunitárias e hospitalares (BAO et al., 2013; CURCIO, 2014; TURNER et al., 2019).

Ao revisarem o tema, Bengtsson-Palme et al. (2018) descreveram que pesquisas recentes apontam o meio ambiente como um componente importante na emergência e na transmissão de bactérias resistentes (BENGTSSON-PALME et al., 2018). No passado, o ambiente hospitalar era o foco da atenção dos pesquisadores, pois sabia-se que a disseminação de genes resistentes por bactérias clinicamente relevantes estava intimamente relacionada ao aumento das taxas de hospitalização e mortalidade de pacientes (BERENDONK et al., 2015). No entanto, aos já estabelecidos conceitos de avaliações de risco no ambiente nosocomial, os modelos atuais são inadequados para avaliar todos os riscos da resistência bacteriana, especialmente em ambientes não-clínicos (BERENDONK et al., 2015). Com base nestas informações, os ambientes naturais passaram a ganhar mais atenção no estudo da RAM, em especial os ambientes aquáticos por receberem descarte de antibióticos (BERENDONK et al., 2015; PRUDEN et al., 2013).

Assim, a exposição humana à genes e bactérias resistentes aos antimicrobianos através da água pode ocorrer por meio das mais diversas formas tais como ingestão direta de água de fontes contaminadas, ingestão de carne de

animais que tiveram contato com essas fontes, ingestão de vegetais que foram regados com águas contaminadas, ou até mesmo pelo contato recreacional em praias de água doce ou salgada (BERENDONK et al., 2015; ORAMS, 2003; PRUDEN et al., 2013).

O ambiente marinho como reservatório de genes e bactérias resistentes aos antimicrobianos

Bactérias são ubíquas e correspondem à grande parte da biomassa do planeta, sendo que uma expressiva fração desses micro-organismos (aproximadamente 5×10^{30} células/mL) encontra-se distribuída no ambiente aquático (águas marinha e doce) (WHITMAN et al., 1998).

Inúmeras espécies bacterianas presentes no ambiente marinho carregam elementos genéticos envolvidos com a RAM e podem ser transferidos entre bactérias da mesma espécie ou de espécies diferentes. Por isso, este ambiente tem sido considerado um potencial reservatório de genes e bactérias resistentes (ALLEN et al., 2010).

A detecção de bactérias MDR em alimentos de origem marinha é uma preocupação global (AHMED et al., 2015). Ahmed et al. (2015) relataram a presença de bactérias carregando genes de resistência em 14 amostras locais e importadas de frutos do mar no Japão, indicando que mariscos podem atuar como reservatórios e vias de transmissão de bactérias resistentes aos antibióticos para humanos (AHMED et al., 2015). Estes autores detectaram a presença de integrons de classe-1 contendo cassetes de genes de resistência aos antimicrobianos trimetoprim (*dfrA12* e *dfrA17*), aminoglicosídeos (*aadA2*) e β -lactâmicos (*blaPSE-1*) em seis amostras bacterianas, quatro genes codificando enzimas β -lactamases (*blaTEM-1*, *blaCMY-2*, *blaCMY-13* e *blaCMY-39*) em sete amostras, o gene *blaCMY-39* que codifica para a β -lactamase em *Citrobacter freundii* e genes de resistência às quinolonas mediada por plasmídeo (*qnrB2*, *qnrB6* e *qnrS1*) em 10 amostras.

Maravić et al. (2018) investigaram 108 amostras de *P. aeruginosa* isoladas de mexilhões mediterrânicos de crescimento selvagem (*Mutiles galloprovincialis*) na Croácia e determinaram o perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos dessas amostras que foram recolhidas de uma região poluída com material fecal e sob carga de outras fontes como escoamento agrícola e fluxo de água doce. Onze perfis de resistência distintos foram observados, com destaque para a superexpressão intrínseca de bombas de efluxo MexAB-OprM, e para a detecção de genes *bla*_{TEM-116} que codifica β-lactamases, *sulI* que codifica resistência à sulfonamida e *aadA7* que codifica a resistência à estreptomicina (MARAVIĆ et al., 2018).

A aquicultura é uma das principais indústrias de alimentos, fornecendo mais de 50% de mariscos para consumo humano. Entre os anos de 1970 e 2010, o aumento da produtividade foi acompanhado pelo uso crescente de produtos químicos, em especial antibióticos, usados na prevenção e tratamento de infecções bacterianas, principalmente de peixes (MIRANDA et al., 2018). O uso excessivo de antibióticos na aquicultura pode oferecer riscos ao ambiente e à segurança alimentar. A seleção de bactérias resistentes aos antibióticos no ambiente aquático pode estar relacionada ao uso de rações medicamentosas na aquicultura. Essas rações são oferecidas aos peixes como tratamento profilático ou terapêutico de infecções. Através das rações não consumidas e pela excreção urinária e fecal dos peixes, resíduos de antibióticos entram em contato com a água, são armazenados nos sedimentos marinhos e persistem por meses, favorecendo a seleção de bactérias resistentes (HOLLIS & AHMED, 2014; MIRANDA et al., 2018).

Em 2016, empresas chilenas de salmão utilizaram cerca de 0,53 kg de antibióticos por tonelada de salmão colhido, sendo que, das 382,5 toneladas usadas, 363,4 (95%) foram aplicadas em criações marinhas enquanto apenas 19,1 (5%) em centros de água doce (MIRANDA et al.,

2018). Assim, à medida que a aquicultura cresce e adota sistemas de produção mais eficientes, pode se tornar uma importante fonte de contaminação de antimicrobianos do ambiente aquático (VAN BOECKEL et al., 2015). Estudos sobre a criação de salmão no Chile (CABELLO, 2006; THORNBURGH et al., 2019) e de camarão no Vietnã (LE et al., 2005) demonstraram que a aquicultura está associada à taxas extremamente elevadas de consumo de antibióticos nesses sistemas de criação (VAN BOECKEL et al., 2015).

A presença de diferentes gêneros bacterianos de importância médica já foi detectada em produtos aquáticos. Odeyemi e Ahmad (2017), ao isolarem 53 cepas de *Aeromonas* spp. obtidas de 16 amostras de pepino do mar, 10 de molusco, 14 de água do mar e 13 de sedimento marinho na Malásia, observaram que todas as cepas foram resistentes à ampicilina, novobiocina e sulfametoxazol-trimetoprim, confirmando a problemática da resistência antibiótica relacionada ao ambiente marinho (ODEYEMI & AHMAD, 2017). Al-Sarawi et al. (2018) investigaram 598 cepas de *Escherichia coli* isoladas de 351 amostras de água do mar e de 247 de moluscos (*Circe ita callipyga*) procedentes do ambiente marinho do Kuwait quanto ao potencial de resistência frente à 23 antibióticos comumente utilizados no tratamento de infecções humanas hospitalares e comunitárias. Altos índices de resistência aos antibióticos testados foram observados no estudo, com 69% destas cepas resistentes a dois ou mais antibióticos, 52% delas resistentes a pelo menos três e uma cepa resistente a 22 dos 23 antibióticos testados. Vale ressaltar que os percentuais de resistência chegaram à 70,9% para ampicilina, 55,6% para cefazolina, 52,5% para sulfametoxazol-trimetoprim, 51,4% para cefoxitina e 47,5% para piperacilina (AL-SARAWI et al., 2018).

Considerando a grave ameaça da RAM, hábitos de alimentação pouco tradicionais também precisam ser repensados. Embora não

existam indicadores microbiológicos de segurança alimentar para o consumo de carne ou ovos de tartarugas marinhas, essa prática ilegal é comum em países com áreas costeiras em todo o mundo (ZAVALA-NORZAGARAY et al., 2015). Um estudo realizado no México com 64 tartarugas marinhas [42 pretas (*Chelonia mydas agassizii*) e 22 verdes (*Lepidochelys olivacea*)] concluiu por desencorajar o consumo de carne desses animais após a detecção da presença da bactéria *Vibrio parahaemolyticus* resistente à ampicilina, gentamicina, tetraciclina, ceftazidima, cefotaxima e cloranfenicol (ZAVALA-NORZAGARAY et al., 2015). Investigação semelhante foi efetuada em North Queensland, Austrália, com sete tartarugas verdes cativas hospitalizadas, duas amostras da água dos tanques de reabilitação e duas das águas próximas à costa das ilhas dessa região (CARINI et al., 2017). O estudo revelou a presença de cepas *V. parahaemolyticus* e *Vibrio harveyi* e *Pseudomonas* spp. resistentes a pelo menos dois dos oito antibióticos testados (amoxicilina-clavulanato, ampicilina, ceftiofur, cloranfenicol, doxiciclina, enrofloxacin, eritromicina e trimetoprim-sulfadiazina) e concluiu que bactérias MDR estavam presentes na água costeira que seria absorvida pelos tanques de reabilitação, sugerindo poluição ambiental por antibióticos, uma vez que o percentual de resistência observado nas cepas bacterianas isoladas da água costeira foi superior àquele obtido das águas dos tanques (CARINI et al., 2017).

Em função do impacto ambiental, o número de artigos relacionando o ambiente marinho com a RAM tem aumentado, inclusive os brasileiros (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=marine+environment+and+Brazil+and+bacterial+resistance>, acesso em 22 de março de 2020).

Coutinho et al. (2014) analisaram a diversidade de bactérias resistentes aos antibióticos em dois diferentes locais do Estado do Rio de Janeiro, a saber: Ilha Grande (água doce

do rio Parnaíoca, água do mar da praia Parnaíoca e água salobra de um sistema de mangue próximo) e Rio de Janeiro (água do mar da praia da Barra da Tijuca, baía de Guanabara e canal do Cunha). A identificação bacteriana foi realizada por sequenciamento do gene 16S rRNA e as amostras foram caracterizadas nas ordens *Pseudomonadales*, *Enterobacteriales* e *Vibrionales*. Quanto à resistência, as bactérias identificadas foram capazes de tolerar concentrações de antibióticos até 600 vezes maiores do que aquelas usadas no tratamento de infecções. Os perfis de susceptibilidade foram observados para várias espécies, com destaque para *P. aeruginosa* resistente à ceftazidima, aztreonam e gentamicina, *Klebsiella pneumoniae* resistente à tetraciclina e canamicina e *Vibrio cholerae* resistente à cefepima e meropenem. Os dados permitiram evidenciar que a grande diversidade de bactérias resistentes aos antibióticos no habitat aquático é influenciada pela poluição, que potencializa a resistência (COUTINHO et al., 2014).

Nos estudos de Laport et al. (2016), diversos genes de resistência a antimicrobianos (*ermB*, *mecA*, *mupA*, *qnrA*, *qnrB* e *tetL*) foram detectados em cepas bacterianas cultiváveis e não cultiváveis isoladas a partir de amostras da esponja marinha *Petromica citrina* presente no Arquipélago Cagarras, Rio de Janeiro. O DNA total de *P. citrina* conferiu resistência à vários antibióticos utilizados na prática clínica (LAPORT et al., 2016). Em estudo anterior, sua equipe descreveu, pela primeira vez, a produção de substâncias antimicrobianas ativas contra bactérias multirresistentes produzidas por uma cepa de *Pseudomonas putida* isolada da esponja *Mycale microsigmatosa*. Os resultados contribuem para a exploração do ambiente marinho no contexto da resistência e para a busca de novos compostos com ação antibiótica, uma estratégia importante no desenvolvimento de alternativas terapêuticas para tratar infecções causadas por bactérias multirresistentes (MARINHO et al., 2009).

A contaminação da água marinha com genes e bactérias resistentes pode contribuir substancialmente para o risco de aquisição de doenças infecciosas de caráter resistente através de outro hábito preocupante e em franca ascensão: o turismo de praia (ORAMS, 2003). Segundo Carney et al. (2019), as praias costeiras urbanas representam uma interface importante para a exposição humana à contaminantes microbianos (CARNEY et al., 2019). Como consequência dessa exposição, os indivíduos poderiam adquirir gastroenterites, infecções respiratórias e processos infecciosos cutâneos (HALLIDAY & GAST, 2011). Nesse cenário, existe não só a possibilidade de aquisição de infecções bacterianas, mas a probabilidade de que bactérias envolvidas nesses processos sejam portadoras de genes e elementos genéticos envolvidos com a resistência. A situação é ainda mais aguda em países em desenvolvimento onde o ecossistema aquático, inclusive o ambiente marinho, é utilizado como área de descarte de águas residuais não tratadas contendo antibióticos e bactérias resistentes provenientes de fontes domésticas, industriais, hospitalares, agrícolas e da aquicultura (OYELADE et al., 2018; TAYLOR et al., 2011).

Bactérias relevantes como fonte de genes de resistência aos antibióticos encontradas no ambiente marinho

***Shewanella* spp.**

O gênero *Shewanella*, único representante da família Shewanellaceae, compreende bacilos Gram-negativos não fermentadores móveis, anaeróbios facultativos, oxidase e catalase positivos e produtores de sulfeto de hidrogênio. Estão amplamente distribuídos na natureza, especialmente em ambientes aquáticos tais como águas do mar e doce, bem como em organismos marinhos. Espécies desse gênero têm sido consideradas patógenos humanos oportunistas. As espécies *Shewanella algae* e *Shewanella putrefaciens* são responsáveis pela maioria dos processos infecciosos (YOUSFI et al., 2017).

S. algae é considerada a espécie mais virulenta do gênero produzindo fatores de virulência importantes no processo infeccioso, como hemolisinas e adesinas (KHASHE & JANDA, 1998; SHARMA & KALAWAT, 2010). Infecções causadas por *S. algae* podem ocorrer em pacientes que tiveram contato direto com água do mar em atividade recreativa ou ocupacional, após o consumo de frutos do mar ou por feridas causadas por organismos marinhos, como ouriços-do-mar e peixes que abrigam essa espécie bacteriana. As doenças infecciosas abrangem infecções de pele e de tecidos moles, otites e doenças hepatobiliares podendo variar de moderadas à graves (KHASHE & JANDA, 1998; YOUSFI et al., 2017).

S. putrefaciens, por sua vez, apresenta capacidade de residir em tecidos desvitalizados ou pele desnuda. Os principais fatores de risco de infecção por essa espécie são doenças hepatobiliares e vascular periférica com úlcera crônica de membros inferiores, estando associadas à baixas condições sanitárias e socioeconômicas (KHASHE & JANDA, 1998; SHARMA & KALAWAT, 2010).

As espécies do gênero *Shewanella* têm sido consideradas importantes reservatórios de genes de resistência no ambiente marinho. Genes de resistência a diversos antimicrobianos já foram detectados em *S. algae*, *S. putrefaciens*, *Shewanella xiamenensis*, *Shewanella oneidenses* e *Shewanella frigidimarina* (YOUSFI et al., 2017). Há relatos crescentes de cepas de *S. algae* MDR, particularmente resistentes aos carbapenêmicos (HUANG et al., 2018). Genes de resistência às quinolonas (*qnrA3-A5*), trimetoprim (*dfrA3*), tetraciclina (*tet*), polimixinas (*pmrA*, *pmrB*, *pmrC*, *pmrE* e *pmrF*), colistina (*operon pmrCAB*) e o gene que codifica a β -lactamase OXA-55 (carbapenemase) já foram detectados em *S. algae* isolada de moluscos (HUANG et al., 2018; KIM et al., 2011; POIREL et al., 2005; TELKE & ROLAIN, 2015).

Um estudo descreveu, pela primeira vez, a emergência de resistência ao imipenem em *S.*

algae durante antibioticoterapia de um homem de 65 anos submetido à pancreatectomia. O caso é clinicamente significativo em dois aspectos: foi o primeiro relato de caso da emergência de resistência ao imipenem em um paciente com bacteremia por *S. algae* tratado com imipenem e em segundo lugar, foi o primeiro relato de um abscesso epidural espinhal causado por *S. algae* produtora de OXA-55. Os prescritores devem estar atentos e cientes do potencial para a falha clínica quando o imipenem é usado para o tratamento de infecções graves causadas por *S. algae* (KIM et al., 2006).

VIBRIO SPP.

O gênero *Vibrio* é composto por bastonetes Gram-negativos autóctones de [ambientes](#) marinhos e [estuarinos, isolados de organismos marinhos e membros do microbioma natural de plâncton, peixes, mariscos, entre outros](#) (OYELADE et al., 2018; SILVA et al., 2018). São fermentadores móveis, catalase e oxidase positivas, mesófilos e anaeróbios facultativos (AUSTIN, 2010; SILVA et al., 2018).

Representantes deste gênero possuem grande relevância epidemiológica visto que pelo menos 13 de suas espécies são capazes de causar infecção em humanos (AUSTIN, 2010). *V. cholerae*, *V. parahaemolyticus* e *Vibrio vulnificus* estão entre os principais causadores de doenças humanas graves como septicemia e infecções gastrointestinais. As infecções ocorrem, principalmente, devido ao consumo de frutos do mar crus ou malcozidos contaminados ou pelo contato com a água do mar em atividades de recreação (AUSTIN, 2010; OYELADE et al., 2018).

V. cholerae é a espécie responsável por grandes pandemias humanas de cólera, causadas por cepas produtoras de toxinas. A infecção evolui com gastroenterite extrema e volume abundante de fezes diarreicas, levando à desidratação. Mais de 200 sorogrupos "O" já foram identificados dentro desta espécie, porém,

apenas as cepas toxigênicas dos sorogrupos O1 e O139 são responsáveis por surtos de cólera. Essas cepas são portadoras dos genes *ctxA* e *ctxB*, que codificam a subunidade grande (A) e a subunidade enzimática de ligação (B), respectivamente, da toxina colérica, e *zot*, que codifica a toxina de zona *occludens*, o que lhes conferem maior virulência (AUSTIN, 2010; ZAHID et al., 2015).

V. vulnificus está associada às infecções gastrointestinais e de feridas, que podem evoluir para septicemia e fascite necrosante. A principal via de transmissão desse micro-organismo se dá por meio do consumo de frutos do mar crus contaminados, principalmente moluscos, fazendo desta espécie um patógeno humano mortal e oportunista responsável pela maioria das mortes associadas à frutos do mar em todo o mundo (AUSTIN, 2010; OYELADE et al., 2018).

Infecções causadas por *V. parahaemolyticus* podem ser adquiridas pela ingestão de mariscos crus ou malcozidos ou água contaminada, como ostras cruas, já que a espécie vive naturalmente nas águas quentes das marés onde as ostras crescem.

A ingestão de peixes e crustáceos crus ou malcozidos, como caranguejos e lagostas, também tem sido associada a surtos de infecção de origem alimentar (<https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/public+content/sa+health+internet/health+topics/health+conditions+prevention+and+treatment/infectious+diseases/vibrio+parahaemolyticus+infection/vibrio+parahaemolyticus+infection+including+symptoms+treatment+and+prevention>, acesso em 17 de dezembro de 2019). A virulência de *V. parahaemolyticus* está relacionada à presença de genes que codificam hemolisinas (*tdh* e *trh*) (KANG et al., 2017; OYELADE et al., 2018; SILVA et al., 2018).

Espécies de *Vibrio* apresentam resistência a múltiplos antimicrobianos, como ampicilina, cefotaxima, tetraciclina e cloranfenicol (LIU et al., 2019). Estudos sobre a susceptibilidade de *V. cholerae* aos antibióticos têm detectado novas

expressões de resistência nessa espécie como resistência à fluoroquinolona (KRISHNA et al., 2006), ao sulfazotrim e à ceftriaxona (COSTA et al., 2008). Um estudo brasileiro analisou a diversidade de espécies de *Vibrio* em quatro estuários do estado do Ceará (Pacoti, Choró, Pirangi e Jaguaribe) e determinou a susceptibilidade de 19 espécies isoladas a diferentes antibióticos empregados na aquicultura. *V. parahaemolyticus* (rio Choró) e *Vibrio alginolyticus* (rio Pacoti) foram as espécies mais abundantes nos quatro estuários, sendo também observadas *V. cholerae* e *V. vulnificus*. As amostras apresentaram resistência à penicilina (84%), ampicilina (55%), cefalotina (8%), aztreonam (2%), gentamicina (0,5%), cefotaxima (0,5%) e ceftriaxona (0,5%)⁷⁰. A resistência intrínseca tem sido comprovada no gênero *Vibrio* e a transferência gênica pode ocorrer entre bactérias nos estuários (KUMAR et al., 2009; MENEZES et al., 2017).

Membros da família Enterobacteriaceae

As áreas costeiras e estuarinas são frequentemente utilizadas para recreação humana ou como fonte de alimentos, porém, são detentoras de elevadas cargas microbianas decorrentes principalmente de contaminações com material fecal (MALHAM et al., 2014). Como principais indicadores da qualidade dessas águas, estão os chamados coliformes fecais, compostos por representantes da família Enterobacteriaceae (MURRAY et al., 2009). A grande maioria dos membros da família Enterobacteriaceae compreende bactérias Gram-negativas fermentadoras, anaeróbias facultativas e oxidase-negativas. Podem causar infecções gastrointestinais e extra intestinais (MURRAY et al., 2009).

Beta-lactâmicos e aminoglicosídeos estão entre as classes de antimicrobianos frequentemente empregadas no tratamento das infecções por estes micro-organismos (CLSI, 2019.). Entretanto, relatos de cepas de enterobactérias resistentes à maioria dos

antimicrobianos é bastante comum atualmente, inclusive amostras MDR isoladas de águas costeiras (MONTEZZI et al., 2015; XIN et al., 2019).

Um estudo brasileiro analisou amostras de água de quatro praias do Rio de Janeiro (Copacabana, Flamengo, Botafogo e Barra da Tijuca) e detectou a presença de bactérias carreando genes que codificam β -lactamases incluindo carbapenemases e resistência a quinolonas. Foram detectados os genes *bla*_{GES-16}, *bla*_{TEM-1} e *bla*_{SHV-like} em *Klebsiella* sp., *bla*_{KPC-2} em *Citrobacter* sp. e *bla*_{KPC-2}, *bla*_{GES-5,-16}, *bla*_{TEM-1}, *bla*_{CTX-M-9}, *bla*_{CTX-M-9-like}, *qnrA-like*, *qnrB-like* e *bla*_{SHV-like} em *Enterobacter* sp. A presença dos genes foi associada à expressão da resistência a diversos antibióticos como imipenem, ácido nalidíxico, amoxicilina, cefoxitina, cefotaxima, cefepima, amoxicilina-clavulanato, aztreonam, ceftazidima, amicacina e gentamicina (MONTEZZI et al., 2015).

Em outro estudo, 1351 cepas de Enterobacteriaceae foram isoladas de 144 amostras de águas marinhas de praias da Croácia. Das cepas isoladas, cerca de 35% apresentavam-se resistentes à múltiplas classes de drogas antimicrobianas, principalmente penicilinas, aminoglicosídeos e sulfametoxazol-trimetoprim. As principais espécies de Enterobacteriaceae identificadas neste estudo foram, em ordem crescente de abundância, *E. coli*, *Enterobacter cloacae* e *K. pneumoniae*. Foram detectados genes que codificam as β -lactamases *bla*_{TEM-1}, *bla*_{SHV-11/12} e *bla*_{CTX-M-15}, presentes simultaneamente em *Raoultella terrigena* e *Enterobacter intermedius*. Esses dados apontam que as praias constituem um reservatório de Enterobacteriaceae produtoras de beta-lactamases, representando um grave problema de saúde pública e que a presença de genes de resistência em elementos genéticos mobilizáveis pode conferir às cepas que os adquirem resistência a inúmeras classes de antibióticos, reduzindo as opções de antimicrobianos

disponíveis para o tratamento (MARAVIĆ et al., 2015).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente artigo de revisão abordou a relação do ambiente marinho com a resistência bacteriana aos antimicrobianos e ressaltou que esse ambiente constitui um potencial reservatório de genes e bactérias resistentes aos antimicrobianos.

Há um impacto significativo da presença de bactérias resistentes no ambiente marinho para a saúde humana, seja pelo consumo de produtos alimentícios provindos dessa fonte contaminada, seja pelo uso das águas do mar para recreação.

Foram descritas as principais espécies bacterianas presentes no ambiente marinho apresentando relevância clínica bem como os genes de resistência que carregam, ressaltando o impacto da resistência na terapia clínica das infecções causadas por esses agentes.

O uso indiscriminado de antibióticos e como esse pode afetar a saúde humana e influenciar diretamente na seleção de bactérias resistentes foi bastante enfatizado, destacando que alguns sistemas de criação de animais marinhos podem gerar acúmulo de resíduos de antibióticos no ambiente aquático e atuar como facilitadores da resistência (HOLLIS & AHMED, 2014).

Portanto, conhecer a dinâmica das comunidades bacterianas no habitat marinho pode auxiliar no esclarecimento de questões relacionadas à origem e à disseminação da resistência na natureza e na elaboração de estratégias de prevenção e controle de doenças infecciosas causadas por bactérias marinhas resistentes.

REFERÊNCIAS

AHMED AM, MARUYAMA A, KHALIFA HO, SHIMAMOTO T AND TADASHI T. Seafood as

a reservoir of Gram-negative bacteria carrying integrons and antimicrobial resistance genes in Japan. **Biomed Environ Sci.** 2015; 28(12): 924-927. doi: 10.3967/bes2015.128

ALLEN HK, DONATO J, WANG HH, CLOUD-HANSEN KA, DAVIES J AND HANDELSMAN J. Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments. **Nat Rev Microbiol.** 2010; 8(4): 251-259. doi: 10.1038/nrmicro2312

AL-SARAWI HA, JHA AN, BAKER-AUSTIN C, AL-SARAWI MA AND LYONS BP. Baseline screening for the presence of antimicrobial resistance in *E. coli* isolated from Kuwait's marine environment. **Mar Pollut Bull.** 2018; 129(2): 893-898. doi: 10.1016/j.marpolbul.2017.10.044

ANDERSSON DI AND HUGHES D. Persistence of antibiotic resistance in bacterial populations. **FEMS Microbiol Rev.** 2011; 35(5): 901-911. doi: 10.1111/j.1574-6976.2011.00289.x

ATAIDE LA AND ABADE SMM. Enterobactérias resistentes a carbapenêmicos: estudo em Hospital Universitário. **Journal of Infection Control.** 2015; 4(4): 1-14

AUSTIN B. Vibrios as causal agents of zoonoses. **Vet Microbiol.** 2010; 140(3-4): 310-317. doi: 10.1016/j.vetmic.2009.03.015

BAO L, PENG R, REN X, MA R, LI J AND WANG Y. Analysis of some common pathogens and their drug resistance to antibiotics. **Pak J Med Sci.** 2013; 29(1):135-139. doi: 10.12669/pjms.291.2744

BARCELOS DHF, KNIDEL C, MATTOS RO, CASTRO APF AND KAISER TDL. Pesquisa de enterobactérias resistentes a antimicrobianos isoladas em poços tubulares na região serrana do

Espírito Santo (Brasil). **Águas Subterrâneas**. 2016; 30(1): 53-61. doi: 10.14295/ras.v30i1.28583

BENGTTSSON-PALME J, KRISTIANSSON E AND LARSSON DGJ. Environmental factors influencing the development and spread of antibiotic resistance. **FEMS Microbiol Rev**. 2018; 42(1): 68-80. doi: 10.1093/femsre/flux053

BERENDONK TU et al. Tackling antibiotic resistance: the environmental framework. **Nat Rev Microbiol**. 2015; 13(5): 310-317. doi: 10.1038/nrmicro3439

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.

CARINI ADP, ARIEL E, PICARD J NAD ELLIOTT L. Antibiotic resistant bacterial isolates from captive green turtles and *in vitro* sensitivity to bacteriophages. **Int J Microbiol**. 2017; 2017: 5798161. doi: 10.1155/2017/5798161

CARNEY RL, LABBATE M, SIBONIN, TAGG KA, MITROVIC SM AND SEYMOUR JR. Urban beaches are environmental hotspots for antibiotic resistance following rainfall. **Water Res**. 2019; 167: 115081. doi: 10.1016/j.watres.2019.115081

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). **Performance standards for antimicrobial susceptibility testing**. 29th ed. CLSI supplement M100-S29. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania, USA, 2019

COSTA RA, VIEIRA GHF, SILVA GC, VIEIRA RHSF AND SAMPAIO SS. Susceptibilidade "in vitro" a antimicrobianos de estirpes de *Vibrio* spp. isoladas de camarões (*Litopenaeus vannamei*) e

de água de criação destes animais provenientes de uma fazenda de camarões no Ceará – Nota prévia. **Braz J Vet Res Anim Sci**. 2008; 45(6): 458-462

COUTINHO FH, SILVEIRA CB, PINTO LH, SALLOTO GRB, CARDOSO AM, MARTINS OB, VIEIRA RP AND CLEMENTINO MM. Antibiotic resistance is widespread in urban aquatic environments of Rio de Janeiro, Brazil. **Microb Ecol**. 2014; 68: 441-452. doi: 10.1007/s00248-014-0422-5

CURCIO D. Multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: are you ready for the challenge? **Curr Clin Pharmacol**. 2014; 9(1): 27-38. doi: 10.2174/15748847113089990062

DI CESARE A, LUNA GM, VIGNAROLI C, PASQUAROLI S, TOTA S, PARONCINI R AND BIAVASCO F. Aquaculture can promote the presence and spread of antibiotic-resistance Enterococci in marine sediments. **PLoS One** 2013; 8(4): e62838. doi: 10.1371/journal.pone.0062838

DONIA M AND HAMANN MT. Marine natural products and their potential applications as anti-infective agents. **Lancet Infect Dis**. 2003; 3: 338-348.

FLEMING A. Penicillin - Nobel Lecture, December 11, 1945. Disponível em: <https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/fleming-lecture.pdf>

GULLBERG E, CAO S, BERG OG, ILBÄCK C, SANDEGREN L, HUGHES D AND ANDERSSON DI. Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations. **PLoS Pathog**. 2011; 7(7): e1002158. doi: 10.1371/journal.ppat.1002158

GUMBO T. Chapter 48 - General Principles of Antimicrobial Therapy. In: BRUNTON L, CHABNER BA, KNOLLMANN BC, editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological

- Basis of Therapeutics. 12th ed. New York: The Mc Graw Hill Companies Inc., 2011. p. 1365-1381.
- GUYOMARD-RABENIRINA S, DARTRON C, FALORD M, SADIKALAY S, DUCAT C, RICHARD V, BREUREC S, GROS O AND TALARMIN A. Resistance to antimicrobial drugs in different surface waters and wastewaters of Guadeloupe. **PLoS One**. 2017; 12(3): e0173155. doi: 10.1371/journal.pone.0173155
- HALLIDAY E AND GAST RJ. Bacteria in beach sands: an emerging challenge in protecting coastal water quality and bather health. **Environ Sci Technol**. 2011; 45(2): 370-379. doi: 10.1021/es102747s
- HATOSY SM AND MARTINY AC. The ocean as a global reservoir of antibiotic resistance genes. **Appl Environ Microbiol**. 2015; 81(21): 7593-7599. doi: 10.1128/AEM.00736-15
- HERNANDO-AMADO S, COQUE TM, BAQUERO F AND MARTÍNEZ JL. Defining and combating antibiotic resistance from One Health and Global Health perspectives. **Nat Microbiol**. 2019; 4: 1432-1442. doi: 10.1038/s41564-019-0503-9
- HOLLIS A AND AHMED Z. The path of least resistance: paying for antibiotics in non-human uses. **Health Policy**. 2014; 118(2): 264-270. doi: 10.1016/j.healthpol.2014.08.013
- HUANG YT, CHENG JF, CHEN SY, HONG YK, WU ZY AND LIU PY. Draft genome sequence of carbapenem-resistant *Shewanella algae* strain AC isolated from small abalone (*Haliotis diversicolor*). **J Glob Antimicrob Resist**. 2018; 14: 65-67. doi: 10.1016/j.jgar.2018.06.005
- KANG CH, SHIN Y, JANG S, YU H, KIM S, AN S, PARK K AND SO JS. Characterization of *Vibrio parahaemolyticus* isolated from oysters in Korea: Resistance to various antibiotics and prevalence of virulence genes. **Mar Pollut Bull**. 2017; 118: 261-266. doi: 10.1016/j.marpolbul.2017.02.070
- KHASHE S AND JANDA JM. Biochemical and pathogenic properties of *Shewanella algae* and *Shewanella putrefaciens*. **J Clin Microbiol**. 1998; 36(3): 783-787.
- KIM DM, KANG CI, LEE CS, KIM HB, KIM EC, KIM NJ, OH MD AND CHOE KW. Treatment failure due to emergence of resistance to carbapenem during therapy for *Shewanella algae* bacteremia. **J Clin Microbiol**. 2006; 44(3): 1172-1174. doi: 10.1128/JCM.44.3.1172-1174.
- KIM HB, PARK CH, GAVIN M, JACOBY GA AND HOOPER DC. Cold shock induces *qnrA* expression in *Shewanella algae*. **Antimicrob Agents Chemother**. 2011; 55(1): 414-416. doi: 10.1128/AAC.00991-10
- KNAPP CW, MCCLUSKEY SM, SINGH BK, CAMPBELL CD, HUDSON G AND GRAHAM DW. Antibiotic resistance gene abundances correlate with metal and geochemical conditions in archived Scottish soils. **PLoS One**. 2011; 6(11): e27300. doi: 10.1371/journal.pone.0027300
- KRISHNA BV, PATIL AB AND CHANDRASEKHAR MR. Fluoroquinolone-resistant *Vibrio cholerae* isolated during a cholera outbreak in India. **Trans R Soc Trop Med Hyg**. 2006; 100(3): 224-226. doi:10.1016/j.trstmh.2005.07.007
- KUMAR PA, PATTERSON J AND KARPAGAM P. Multiple antibiotic resistance profiles of *Vibrio cholerae* non-O1 and non-O139. **Jpn J Infect Dis**. 2009; 62(3): 230-232
- LAPORT MS, PONTES PVM, DOS SANTOS DS, SANTOS-GANDELMAN JF, MURICY G,

- BAUWENS M, GIAMBIAGI-deMARVAL M AND GEORGE I. Antibiotic resistance genes detected in the marine sponge *Petromica citrina* from Brazilian coast. **B J Microbiol.** 2016; 47(3): 617-620. doi: 10.1016/j.bjm.2016.04.016
- LE TX, MUNEKAGE Y AND KATO S. Antibiotic resistance in bacteria from shrimp farming in mangrove areas. **Sci Total Environ.** 2005; 349(1-3): 95-105
- LIU SR, PENG XX AND LI H. Metabolic mechanism of ceftazidime resistance in *Vibrio alginolyticus*. **Infect Drug Resist.** 2019; 12: 417-429. doi: 10.2147/IDR.S179639
- MAGIORAKOS AP et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. **Clin Microbiol Infect.** 2011; 18:268-281. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x
- MALHAM SK et al. The interaction of human microbial pathogens, particulate material and nutrients in estuarine environments and their impacts on recreational and shellfish waters. **Environ. Sci.: Processes Impacts.** 2014; 16: 2145-2155
- MARAVIĆ A, ŠAMANIĆ I, ŠPRUNG M, FREDOTOVIĆ Ž, ILIĆ N, DRAGIČEVIĆ J AND PUIZINA J. Broad-spectrum resistance of *Pseudomonas aeruginosa* from shellfish: infrequent acquisition of novel resistance mechanisms. **Environ Monit Assess.** 2018; 190(2): 81. doi: 10.1007/s10661-018-6471-3
- MARAVIĆ A, SKOČIBUŠIĆ M, CVJETAN S, ŠAMANIĆ I, FREDOTOVIĆ Ž AND PUIZINA J. **Prevalence and diversity of extended-spectrum-β-lactamase-producing Enterobacteriaceae from marine beach waters.** **Mar Pollut Bull.** 2015; 90: 60-67. doi: 10.1016/j.marpolbul.2014.11.021
- MARINHO PR, MOREIRA AP, PELLEGRINO FL, MURICY G, BASTOS MDO C, SANTOS KR, GIAMBIAGI-deMARVAL M AND LAPORT MS. Marine *Pseudomonas putida*: a potential source of antimicrobial substances against antibiotic-resistant bacteria. **Mem Inst Oswaldo Cruz.** 2009; 104 (5): 678-682. doi: 10.1590/s0074-02762009000500002
- MCCRACKEN MG et al. Characterization of carbapenem-resistant and XDR *Pseudomonas aeruginosa* in Canada: results of the CANWARD 2007-16 study. **J Antimicrob Chemother.** 2019; 74 (Suppl 4): iv32–iv38. doi: 10.1093/jac/dkz285
- MENEZES FGR, RODRIGUEZ MTT, CARVALHO FCT, REBOUÇAS RH, COSTA RA, SOUSA OV, HOFER E AND VIEIRA RHSF. Pathogenic *Vibrio* species isolated from estuarine environments (Ceará, Brazil) - antimicrobial resistance and virulence potential profiles. **An. Acad. Bras. Cienc.** 2017; 89(2): 1175-1188. doi: 10.1590/0001-3765201720160191
- MICHAEL CA, DOMINEY-HOWES D AND LABBATE M. The antimicrobial resistance crisis: causes, consequences, and management. **Front Public Health.** 2014; 2: 145. doi: 10.3389/fpubh.2014.00145
- MIRANDA CD, GODOY FA AND LEE MR. Current status of the use of antibiotics and the antimicrobial resistance in the Chilean salmon farms. **Front Microbiol.** 2018; 9: 1284. doi: 10.3389/fmicb.2018.01284
- MIRANDA CD. Chapter 22 - Antimicrobial resistance associated with salmonid farming. In: KEEN PL, MONTFORTS HMMM, editors. Antimicrobial Resistance in the Environment. 1st ed. Hoboken: John Wiley & Sons Inc., 2012. p. 423-451

- MONTEZZI LF, CAMPANA EH, CORRÊA LL, JUSTO LH, PASCHOAL RP, SILVA ILVD, SOUZA MCM, DROLSHAGEN M AND PICÃO RC. Occurrence of carbapenemase-producing bacteria in coastal recreational waters. **Int. J. Antimicrob. Agents.** 2015; 45: 174-177. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.10.016
- MURRAY PR, ROSENTHAL KS AND PFALLER MA. **Microbiologia médica.** 6ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009
- O'NEILL J. **The Review on Antimicrobial Resistance. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations.** London: HM Government and welcome trust, 2016
- ODEYEMI OA AND AHMAD A. Antibiotic resistance profiling and phenotyping of *Aeromonas* species isolated from aquatic sources. **Saudi J Biol Sci.** 2017; 24(1), 65-70. doi: 10.1016/j.sjbs.2015.09.016
- ORAMS MB. Sandy beaches as a tourism attraction: a management challenge for the 21st century. **J Coastal Res.** 2003; SI(35): 74-84
- OYELADE AA, ADELOWO OO AND FAGADE OE. *bla*_{NDM-1}-producing *Vibrio parahaemolyticus* and *V. vulnificus* isolated from recreational beaches in Lagos, Nigeria. **Environ Sci Pollut Res Int.** 2018; 25(33): 33538-33547. doi: 10.1007/s11356-018-3306-2
- PEIRANO G AND PITOUT JDD. Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: update on molecular epidemiology and treatment options. **Drugs** 2019; 79(14):1529-1541. doi: 10.1007/s40265-019-01180-3
- POIREL L, RODRIGUEZ-MARTINEZ JM, MAMMERI H, LIARD A AND NORDMANN P. Origin of plasmid-mediated quinolone resistance determinant QnrA. **Antimicrob Agents Chemother.** 2005; 49(8); 3523-3525.
- PRUDEN A et al. Management options for reducing the release of antibiotics and antibiotic resistance genes to the environment. **Environ Health Perspect.** 2013; 121(8): 878-885. doi: 10.1289/ehp.1206446
- SHARMA KK AND KALAWAT U. Emerging infections: *Shewanella* - a series of five cases. **J Lab Physicians.** 2010; 2(2): 61-65. doi: 10.4103/0974-2727.72150
- SILVA IP, CARNEIRO CS, SARAIVA MAF, OLIVEIRA TAS, SOUSA OV AND EVANGELISTA-BARRETO NS. Antimicrobial resistance and potential virulence of *Vibrio parahaemolyticus* isolated from water and bivalve mollusks from Bahia, Brazil. **Mar Pollut Bull.** 2018; 131(Pt A): 757-762. doi: 10.1016/j.marpolbul.2018.05.007
- TAVARES, W. Capítulo 5 - Antibióticos e Quimioterápicos para o Clínico. Edição Revista e Atualizada. Editora Atheneu, 2007. p. 37-52.
- TAYLOR NGH, VERNER-JEFFREYS DW AND BAKER-AUSTIN C. Aquatic systems: maintaining, mixing and mobilising antimicrobial resistance? **Trends Ecol Evol.** 2011; 26(6): 278-284. doi: 10.1016/j.tree.2011.03.004
- TELKE AA AND ROLAIN JM. Functional genomics to discover antibiotic resistance genes: the paradigm of resistance to colistin mediated by ethanolamine phosphotransferase in *Shewanella algae* MARS 14. **Int J Antimicrob Agents.** 2015; 46(6): 648-652. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.09.001
- THOMAS CM AND NIELSEN KM. Mechanisms of, and barriers to, horizontal gene

transfer between bacteria. **Nat Rev Microbiol.** 2005; 3(9): 711-721. doi: 10.1038/nrmicro2312

THORNBUR K, VERNER-JEFFREYS D, HINCHLIFFE S, RAHMAN MM, BASS D AND TYLER CR. Evaluating antimicrobial resistance in the global shrimp industry. **Rev Aquacult.** 2019; 2019: 1-21. doi: 10.1111/raq.12367

TURNER NA, SHARMA-KUINKEL BK, MASKARINEC SA, EICHENBERGER EM, SHAH PP, CARUGATI M, HOLLAND TL AND FOWLER-JR VG. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. **Nat Rev Microbiol.** 2019; 17: 203-2018. doi: 10.1038/s41579-018-0147-4

VAN BOECKEL TP, BROWER C, GILBERT M, GRENFELL BT, LEVIN SA, ROBINSON TP, TEILLANT A AND LAXMINARAYAN R. Global trends in antimicrobial use in food animals. **Proc Natl Acad Sci. USA** 2015; 112(18): 5649-5654. doi: 10.1073/pnas.1503141112

VASCONCELOS SECB, MELO HM, CAVALCANTE TTA, CATUNDA-JÚNIOR FEA, de CARVALHO MG, MENEZES FGR, de SOUZA OV AND COSTA RA . *Plectranthus amboinicus* essential oil and carvacrol bioactive against planktonic and biofilm of oxacillin- and vancomycin- resistant *Staphylococcus aureus*. **BMC Complement Altern Med.** 2017; 17(1): 462. doi: 10.1186/s12906-017-1968-9

WHITMAN WB, COLEMAN DC AND WIEBE WJ. Prokaryotes: the unseen majority. **Proc Natl Acad Sci.** 1998; 95: 6578-6583

WOOLDRIDGE M. Evidence for the circulation of antimicrobial resistant strains and genes in nature and especially between humans and animals. **Rev Sci Tech Off Int Epiz.** 2012; 31(1): 231-247

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Antibacterial agents in clinical development: an analysis of the antibacterial clinical development pipeline, including tuberculosis.** Geneva: World Health Organization, 2017a

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Antimicrobial resistance.** 2018a. [citado 2018 Fev 15]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Geneva: **Antibiotic resistance.** 2018b [citado 2018 Fev 05]. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis.** Geneva: World Health Organization, 2017b

XIN R, ZHANG K, WU N, ZHANG Y AND NIU Z. The pollution level of the *bla_{oxa-58}* carbapenemase gene in coastal water and its host bacteria characteristics. **Environ Pollut.** 2019; 244: 66-71. doi: 10.1016/j.envpol.2018.10.023

YE J, RENSING C, SU J AND ZHU YG. From chemical mixtures to antibiotic resistance. **J Environ Sci. (China).** 2017; 62: 138-144. doi: 10.1016/j.jes.2017.09.003

YOUSFI K, BEKAL S, USONGO V AND TOUATI A. Current trends of human infections and antibiotic resistance of the genus *Shewanella*. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis.** 2017; 36(8): 1353-1362. doi: 10.1007/s10096-017-2962-3

ZAHD MSH, AWASTHI SP, HINENOYA A AND YAMASAKI S. Anethole inhibits growth of recently emerged multidrug resistant toxigenic

Vibrio cholerae O1 El Tor variant strains *in vitro*.
[J Vet Med Sci](#). 2015; 77(5): 535-540. doi:
10.1292/jvms.14-0664

ZAVALA-NORZAGARAY AA, AGUIRRE
AA, VELAZQUEZ-ROMAN J, FLORES-
VILLASEÑOR H, LEÓN-SICAIROS N, LEY-
QUIÑONEZ CP, HERNÁNDEZ-DÍAZ LJ AND
CANIZALEZ-ROMAN A. Isolation,
characterization, and antibiotic resistance of
Vibrio spp. in sea turtles from northwestern
Mexico. **Front Microbiol**. 2015; 6: 635, 2015.
doi: 10.3389/fmicb.2015.00635