



Resistência antimicrobiana na produção ovina: semelhanças materno-descendentes em Coliformes e *Enterococcus* spp.

Antimicrobial resistance in ovine production: maternal-descendant similarities in Coliforms and *Enterococcus* spp.

Carolina Rodriguez Jimenez^{*1} , Gabriela Assalim² , Jessica Ferreira Gomes² , Murilo Fernandes¹ , Livia Presuto¹ , Patricia Spoto Correa¹ , Helder Louvandini¹ 

1 Centro de Energia Nuclear na Agricultura, Universidade de São Paulo (USP), Piracicaba, São Paulo, Brasil 

2 Faculdade de Americana (FAM), Americana, São Paulo, Brasil

*autor correspondente: crjimenez@usp.br

Recebido: 04 de novembro de 2024. Aceito: 28 de julho de 2025. Publicado: 03 de setembro de 2025. Editor: Rondineli P. Barbero

Resumo: Há uma escassez de relatos sobre o aumento da resistência antimicrobiana e a transferência dessa resistência de progenitores para descendentes em animais de produção. Diante desse cenário, é essencial compreender como os mecanismos de resistência bacteriana se disseminam na criação de ovinos. O objetivo deste estudo foi identificar a ocorrência de resistência antimicrobiana em Coliformes e *Enterococcus* spp. presuntivos presentes em progenitores e seus descendentes durante os períodos de nascimento e desmame. Foram utilizadas vinte e seis ovelhas prenhes (*Ovis aries*), com peso corporal médio de $40 \pm 2,0$ kg e escore de condição corporal de $3,5 \pm 0,3$. Amostras de sangue e fezes foram coletadas tanto das matrizes quanto dos filhotes para análises de hemograma completo e testes de sensibilidade antimicrobiana (TSA). O TSA foi realizado contra os antibióticos penicilina, tetraciclina, enrofloxacin, ampicilina, estreptomicina, eritromicina e ceftiofur, tendo como alvo os gêneros bacterianos Coliformes e presuntivo de (P.) *Enterococcus* spp. Os resultados mostraram que, nos períodos de nascimento e desmame, os progenitores e seus descendentes apresentaram semelhança nos testes de susceptibilidade. Antibióticos como eritromicina e penicilina apresentaram altos níveis de resistência. Além disso, o ceftiofur, um antibiótico não utilizado na ovinocultura, demonstrou casos isolados de resistência, embora tenham sido baixos e não generalizados, esses achados destacam o potencial impacto de mecanismos bacterianos de resistência pré-existent sobre a eficácia de antimicrobianos mais recentes. Conclui-se que há uma similaridade materno-descendente entre as bactérias analisadas. Os antibióticos ceftiofur, tetraciclina, estreptomicina, ampicilina e enrofloxacin apresentaram menor resistência, enquanto eritromicina e penicilina mostraram níveis mais elevados. Recomenda-se a realização de estudos específicos em cada sistema de produção ovina para o controle da presença de resistência à eritromicina e penicilina.

Palavras-chave: Antibiótico; cordeiro; ovelha; sensibilidade; susceptibilidade.

Abstract: Reports are scarce on the increase of antimicrobial resistance and the transfer of resistance from progenitor to progeny in production animals. Given this scenario, it is essential to understand how bacterial resistance mechanisms spread in ovine culture. The aim of this study is to identify the occurrence of antimicrobial resistance in Coliforms and Presumptive (P.) *Enterococcus* spp. present in progenitors and their descendants during the birth and weaning periods. Twenty-six pregnant ewes (*Ovis aries*) with an average



body weight of 40 ± 2.0 kg and a body condition score of 3.5 ± 0.3 were used. Blood and fecal samples were collected from both dams and offspring for complete blood count analysis and antimicrobial susceptibility testing (AST). The AST was performed against the antibiotics penicillin, tetracycline, enrofloxacin, ampicillin, streptomycin, erythromycin and ceftiofur, targeting the bacterial genera Coliforms and *Enterococcus* spp. The results have shown that in the birth and weaning period, the progenitor and progeny had similarity to the susceptibility tests. Antibiotics such as erythromycin and penicillin presented high resistance levels. Furthermore, ceftiofur, an antibiotic not used in sheep farming, showed isolated cases of resistance. Although these occurrences were low and not widespread, the findings highlight the potential impact of pre-existing bacterial resistance mechanisms on the effectiveness of newer antimicrobials. It is concluded that there is a maternal-descendant similarity between both bacteria. The antibiotics ceftiofur, tetracycline, streptomycin, ampicillin and enrofloxacin showed lower resistance; erythromycin and penicillin showed higher resistance. Specific studies are recommended for each ovine production to control the resistance offered by erythromycin and penicillin.

Key-words: Antibiotic; ewe; lamb; sensitivity; susceptibility.

1. Introdução

A resistência antimicrobiana (RAM) é uma questão global crítica, um fenômeno complexo impulsionado por vários fatores que favorecem sua proliferação. Esta é uma das principais preocupações na saúde pública, já que o uso de antimicrobianos em nível populacional, particularmente em animais, levanta alarmes sobre uma iminente resistência que impacta tanto a saúde animal quanto a humana. Portanto, é necessária uma ação coletiva entre produtores, pesquisadores e distribuidores para conter a crescente ameaça da RAM em todo o mundo ^(1, 2).

Entre os antibióticos mais comumente utilizados na ovinocultura estão as Penicilinas e Ampicilina e outros não tão utilizados como o Ceftiofur, que são antibióticos β -lactâmicos que inibem a síntese da parede celular bacteriana ligando-se às proteínas ligadoras de penicilina (PBPs) ^(3, 4). A Estreptomicina (um aminoglicosídeo) e a Tetraciclina, atuam na subunidade ribossômica 30S, interrompendo a síntese proteica. A Estreptomicina causa a leitura incorreta do mRNA, enquanto a Tetraciclina bloqueia a ligação do aminoacil-tRNA, inibindo assim a tradução ^(5, 6). A Enrofloxacin, uma fluoroquinolona, interfere na replicação do DNA bacteriano ao inibir a DNA girase, levando à morte celular ^(7, 8). A Eritromicina, um antibiótico macrolídeo, prejudica a translocação do peptidil-tRNA, afetando a síntese proteica e a replicação bacteriana ⁽⁸⁾.

Enterococcus spp. e bactérias Coliformes, como a *Escherichia coli*, são amplamente reconhecidas por sua relevância na saúde pública e na produção animal. *Enterococcus* spp., bactérias Gram-positivas, exibem alta resistência e a capacidade de sobreviver sob condições ambientais adversas. Elas são encontradas no solo, na água, em plantas e fazem parte da microbiota intestinal de humanos e animais saudáveis ^(6, 9). Já a *E. coli*, uma bactéria Gram-negativa, é um dos principais patógenos envolvidos em surtos de doenças transmitidas por alimentos e habita predominantemente o trato gastrointestinal ⁽¹⁰⁾. A crescente ocorrência de cepas resistentes em ambos os gêneros tem levantado preocupações significativas na pesquisa em saúde animal e humana, assim como em instituições dedicadas ao monitoramento e controle da resistência antimicrobiana.

Embora os estudos relacionados ao desenvolvimento e crescimento fetal até o desmame tenham focado principalmente na matriz nutricional e seus efeitos no desempenho da prole ⁽¹¹⁾, ainda há uma necessidade de pesquisa mais abrangente sobre a resistência antimicrobiana para verdadeiramente beneficiar a produção de ruminantes. Descobertas recentes desafiam a antiga crença de que o útero é um ambiente estéril, sugerindo que a colonização bacteriana pode começar *in utero* ^(11,12). Apesar disso, alguns especialistas concordam que a transmissão vertical de bactérias ocorre principalmente durante o parto e o período pós-parto, um tópico que permanece controverso ^(13, 14). Além disso, a transmissão vertical de bactérias resistentes a antibióticos entre ovelhas e cordeiros representa uma lacuna significativa na literatura. Abordar essa questão é essencial não apenas para garantir a saúde e o bem-estar animal, mas também para avançar na produção sustentável de carne ovina, garantir a segurança alimentar e proteger a saúde pública. Assim, o objetivo desse trabalho foi identificar a incidência de resistência antimicrobiana de bactérias Coliformes e *P. Enterococcus* spp. tanto nos progenitores quanto em seus descendentes durante os períodos de nascimento e desmame.

2. Material e métodos

2.1. Animais e manejo

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA/USP), Protocolo nº 002/2019, e realizado no Biotério do Laboratório de Nutrição Animal (LANA) do Centro de Energia Nuclear na Agricultura da Universidade de São Paulo (CENA/USP).

Vinte e seis ovelhas da raça Santa Inês, clinicamente saudáveis, com peso corporal médio de $40 \pm 2,0$ kg e escore de condição corporal de $3,5 \pm 0,3$, foram utilizadas neste estudo. Foram avaliadas vinte e seis gestações únicas, resultando em cordeiros com peso médio ao nascer de $3,7 \pm 0,5$ kg e peso médio ao desmame de $12,63 \pm 0,8$ kg. As ovelhas receberam uma dieta padrão composta por milho moído e farelo de soja na proporção de 70:30, respectivamente. Elas foram mantidas em pastagens de *Panicum maximum* cv. Aruana até duas semanas antes do parto e suplementadas com feno de *coast-cross* (*Cynodon dactylon* (L.) Pers), sal mineral e água *ad libitum*. Os cordeiros permaneceram com suas mães por sessenta dias. A partir dos 15 dias de vida, iniciou-se o *creep feeding* (alimentação privativa para cordeiros) utilizando uma estrutura acessível apenas aos cordeiros, que recebiam feno, sal mineral e a dieta padrão.

As análises químicas para Matéria Orgânica (MO; ID no. 934.01), Matéria Seca (MS; ID no. 934.01), Proteína Bruta (PB; ID no. 2001.11), Extrato Etéreo (EE; ID no. 2003.5) e Cinzas (C; ID no. 942.05) foram realizadas de acordo com os métodos aprovados pela Official Association of Analytical Chemists ⁽¹⁵⁾. A Lignina (sa) foi determinada pela solubilização da celulose com ácido sulfúrico. A fibra em detergente neutro (FDN), determinada com amilase termoestável e expressa excluindo as cinzas residuais (aNDFom-NDF), e a fibra em detergente ácido (FDA), também expressa excluindo as cinzas residuais (ADFom-ADF), foram determinadas usando um analisador de fibras (Tecnal TE-149, Piracicaba, Brasil) ⁽¹⁶⁾ (Tabela 1).

Tabela 1. Composição química das forragens e concentrados.

Composição química (%)	Ovelhas e cordeiros		Pastagem das ovelhas
	Concentrado	Feno	
Matéria Orgânica	97.3	93.3	94.2
Matéria Seca	89.6	89.7	91.6
Lignina	9.4	9.1	6.6
Fibra Detergente Ácida	8.8	45.5	22.4
Fibra Detergente Neutra	26.7	79.0	77.7
Proteína Bruta	20.6	7.2	6.4
Extrato Etéreo	19.3	1.8	1.7
Cinzas	2.7	6.62	5.8

2.2. Coleta de amostras (mecônio, fezes e sangue)

Em cordeiros (progênie), amostras de mecônio foram coletadas até 2 horas após o nascimento, e as fezes, diretamente do reto. Simultaneamente, amostras fecais das ovelhas (progenitoras) foram coletadas em ambos os períodos. A coleta foi realizada utilizando swabs estéreis, que foram armazenados em tubos contendo meio de transporte Amies para o subsequente teste de suscetibilidade antimicrobiana (TSA) de Coliformes e *P. Enterococcus* spp.

Amostras de sangue foram coletadas após os períodos de nascimento e desmame, por meio de punção venosa jugular. Para a realização do hemograma, utilizaram-se agulhas acopladas a tubos Vacutainer contendo 0,05 mL de ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA). Para a análise de parâmetros bioquímicos, foram usados tubos sem EDTA. As amostras de sangue foram centrifugadas a 2.000 rpm por 10 minutos. O plasma e o soro foram separados e armazenados a -20°C para análises posteriores.

2.3. Análises microbiológicas

Cada amostra fecal foi homogeneizada em um tubo estéril contendo 5 mL de Nutrient Broth estéril (K25610037, Kasvi, Brasil). Em seguida, 100 µL dessa suspensão foram semeados assepticamente em uma placa de ágar MacConkey (K25-610028, Kasvi, Brasil) para isolar Coliformes e em uma placa de ágar bile esculina azida (K25-610210, Kasvi, Brasil) para isolar *P. Enterococcus* spp. As placas foram então, incubadas por 16-20 horas a 37°C.

Após a incubação, colônias rosadas no ágar MacConkey foram identificadas como Coliformes, enquanto colônias brancas com halos pretos no ágar bile esculina azida foram identificadas como *P. Enterococcus* spp. De cada amostra, uma colônia de Coliformes e duas de *Enterococcus* foram isoladas, selecionadas entre as maiores e mais proeminentes nas placas, como representantes das populações bacterianas predominantes.

Os isolados foram suspensos em solução salina estéril (8,5 g/L) até a turbidez atingir o padrão 0,5 McFarland. Utilizando um swab estéril, a suspensão foi inoculada em placas de ágar Mueller-Hinton, onde seis discos de antibióticos foram distribuídos uniformemente (Tabela 2). As placas foram incubadas a 35°C por 16 a 20 horas.

Tabela 2. Antibióticos e seus limiares de interpretação para a determinação de sensibilidade, intermediário e resistência das bactérias Coliformes e Presuntiva. *Enterococcus* spp.

Classe	Antibiótico	Disco (µg)	Ponto de corte do diâmetro do halo de sensibilidade (mm)					
			P. <i>Enterococcus</i> spp			<i>Escherichia Coli</i> (Coliformes)		
			Resistência	Intermediário	Sensível	Resistência	Intermediário	Sensível
Penicilina	Ampicilina	10	≤ 16	-	≥ 17	≤ 13	14-16	≥ 17
Cefalosporina	Ceftiofur	30	≤17	18-20	≥21	≤17	18-20	≥21
Aminoglicosideo	Estreptomicina	300/10	≤11	12-14	≥15	≤11	12-14	≥15
Tetraciclina	Tetraciclina	30	≤ 14	15-18	≥ 19	≤11	12-14	≥15
Fluoroquinolona	Enrofloxacina	5	≤16	17-22	≥23	≤16	17-22	≥23
Macrolideo	Eritromicina	15	≤13	14-22	≥23	≤12	-	≥13
Penicilina	Penicilina	10	≤13	14-15	≥16	≤13	14-16	≥17

Padrão de desempenho do CLSI para o teste de suscetibilidade antimicrobiana; documento M100-30. Wayne, PA; 2020 e Cefar Diagnóstica Ltda. *Teor do disco: 10 µg para Coliformes e 300 µg para P. *Enterococcus* spp.

O diâmetro do halo de inibição (mm) foi calculado e comparado com os valores da Tabela 2 para determinar se as bactérias Coliformes ou *P. Enterococcus* spp. eram suscetíveis a antibióticos específicos. O conteúdo dos discos para esses antibióticos e a zona interpretativa de inibição para resistência foram baseados em dados do EUCAST (2018), CLSI (2018), documento M100-S30 e Cefar Diagnóstica Ltda.^(17,18).

2.4. Análise do sangue

Amostras de sangue com EDTA foram usadas para a análise completa do hemograma em um analisador hematológico (Davol Poch-100 iV, São Paulo, Brasil). Os seguintes parâmetros foram determinados: glóbulos vermelhos (RBC), concentração de hemoglobina (HGB), hematócrito (HCT), volume corpuscular médio (MCV), hemoglobina corpuscular média (MCH), contagem de plaquetas (PLT) e glóbulos brancos (WBC). A contagem diferencial de leucócitos foi realizada por microscopia de luz, contando-se 100 células em esfregaços sanguíneos corados com Panótico Rápido (FAST Panotic - LABORCLIN® LTDA, Pinhais, Paraná, Brasil) para determinar os parâmetros hematológicos e as porcentagens de linfócitos, neutrófilos, eosinófilos e monócitos. As determinações bioquímicas no soro foram realizadas utilizando kits comerciais (LABTEST® Lagoa Santa, MG, Brasil) por espectrofotometria em equipamento automatizado (espectrofotômetro Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, EUA). Os exames bioquímicos incluíram glicose (método cinético); ureia (método enzimático colorimétrico); proteína total (método colorimétrico-biureto) e albumina (método colorimétrico-verde de bromocresol).

2.5. Análise estatística

Os dados do teste de suscetibilidade antimicrobiana (sensível, intermediário e resistente) para as bactérias Coliformes e *P. Enterococcus* spp., entre progenitor e progênie, e entre os períodos (nascimento e desmame), foram comparados por meio de tabela de contingência e analisados pelo teste Qui-quadrado, com probabilidade de 5% (df 2 = 5,99; $P = 0,05$)⁽¹⁹⁾.

Os dados bioquímicos foram analisados utilizando um delineamento aleatorizado com medidas repetidas ao longo do tempo (nascimento e desmame) no PROC Mixed-SAS v. 9.1® (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, EUA).

3. Resultados

Os resultados mostram que ovelhas e cordeiros apresentaram bactérias *P. Enterococcus* spp. e Coliformes, no teste de suscetibilidade antimicrobiana, a maioria dos antibióticos foi caracterizada nos três níveis avaliados (sensível, intermediário e resistente). Durante os períodos de nascimento e desmame, ovelhas e cordeiros exibiram bactérias *P. Enterococcus* spp. com alta resistência à eritromicina e penicilina. Os cordeiros mostraram maior resistência à tetraciclina e estreptomicina em comparação com suas progenitoras ao nascer, e à estreptomicina no desmame ($P < 0,05$). Ao comparar os dois períodos (nascimento e desmame), observou-se uma redução na resistência bacteriana à tetraciclina, ampicilina e enrofloxacin nos cordeiros ($P < 0,05$, Figura 1).

Por outro lado, em relação aos níveis de suscetibilidade, as ovelhas apresentaram maior sensibilidade de *P. Enterococcus* spp. à estreptomicina em comparação com os cordeiros, tanto no nascimento quanto no desmame, além de maior sensibilidade à tetraciclina no nascimento ($P < 0,05$). Os cordeiros, por sua vez, exibiram aumento na sensibilidade bacteriana à ampicilina e tetraciclina até o período do desmame ($P < 0,05$).

Na categoria de suscetíveis, as ovelhas demonstraram maiores porcentagens de sensibilidade à ampicilina, tetraciclina, enrofloxacina e estreptomicina ($P>0,05$), com diferenças observadas para a tetraciclina (76,32% em ovelhas versus 43,24% em cordeiros; $P<0,05$) e estreptomicina (94,74% em ovelhas versus 59,46% em cordeiros; $P<0,05$; Tabela 3).

Não foram observadas diferenças significativas na categoria intermediária ($P>0,05$; Tabela 3). Os cordeiros apresentaram maiores porcentagens de níveis intermediários para eritromicina, tetraciclina, enrofloxacina e estreptomicina, especialmente no desmame.

Na categoria resistente, ambos os grupos mostraram alta resistência à penicilina ($\geq 91,67\%$), embora os cordeiros tenham apresentado taxas de resistência mais elevadas à tetraciclina e enrofloxacina. No entanto, diferenças significativas foram observadas apenas para a estreptomicina no desmame (19,44% em cordeiros versus 0,00% em ovelhas; $P<0,05$; Tabela 3).

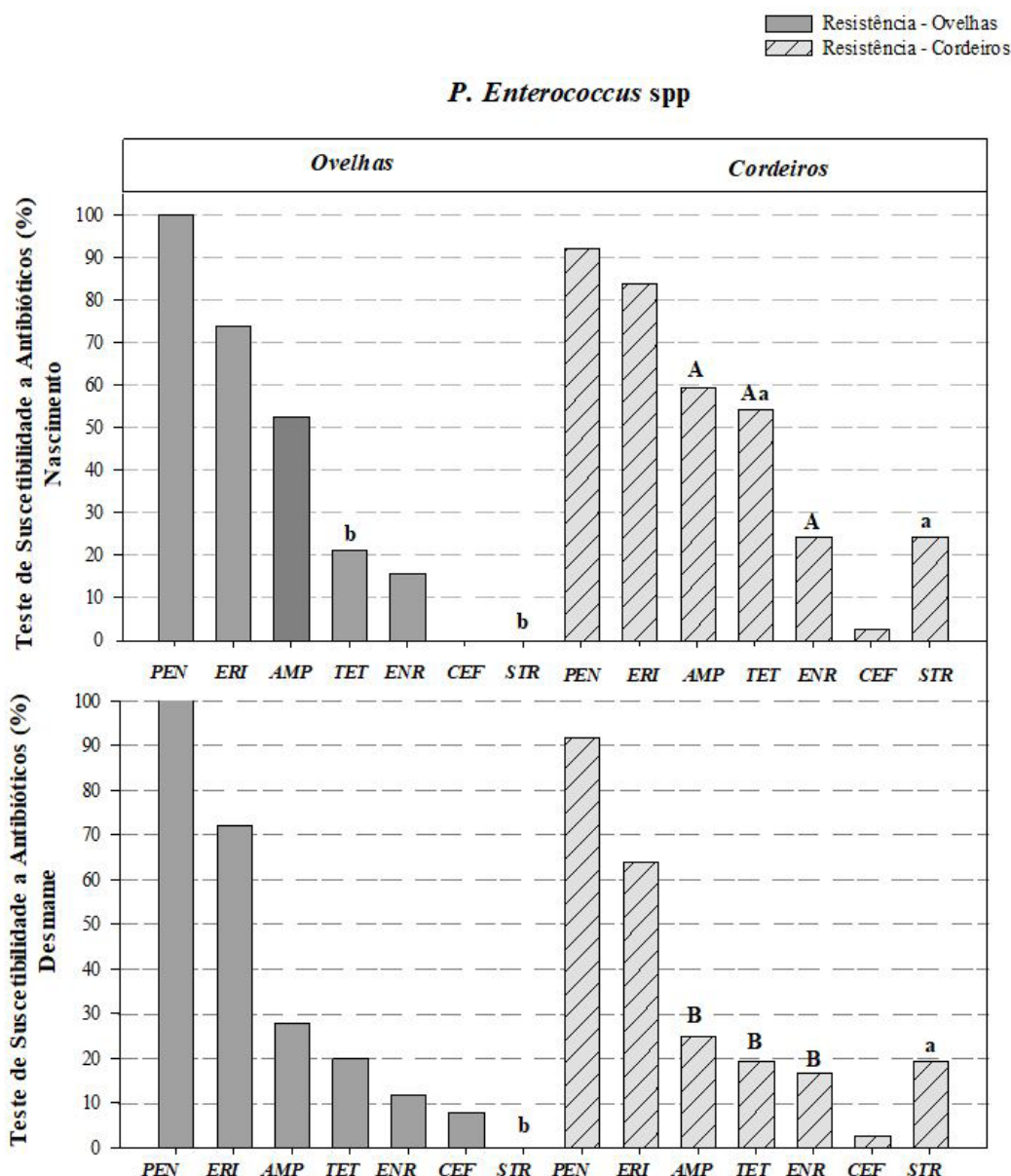


Figura 1. Teste de Suscetibilidade Antimicrobiana (TSA) em ovelhas e cordeiros Santa Inês nos períodos de nascimento e desmame. Os gráficos descrevem a porcentagem (%) no nível de resistência a antibióticos em bactérias *P. Enterococcus* spp. no período de nascimento e desmame. ab diferenças do antibiótico entre ovelhas e cordeiros da mesma categoria (nascimento ou desmame; $P<0,05$). AB diferenças entre os antibióticos em cordeiros dentro do período de nascimento e desmame ou em ovelhas dentro do período de nascimento e desmame ($P<0,05$). PEN: Penicilina, ERI: Eritromicina, AMP: Ampicilina, TET: Tetraciclina, ENR: Enrofloxacina, CEF: Ceftiofur, STR: Estreptomicina.

Tabela 3. Porcentual do Teste de Suscetibilidade Antimicrobiana (TSA) de ovelhas versus cordeiros no período do nascimento e desmame.

<i>Animal</i>	<i>Bactéria</i>	<i>Período</i>	<i>Suscetibilidade</i>	<i>PEN</i> <i>(10µg)</i>	<i>ERI</i> <i>(15µg)</i>	<i>AMP</i> <i>(10µg)</i>	<i>TET</i> <i>(30µg)</i>	<i>ENR</i> <i>(5µg)</i>	<i>CEF</i> <i>(30µg)</i>	<i>STR (300µg)</i>
Ovelha	<i>P. Enterococcus spp.</i>	Nascimento	Sensibilidade	0.00	2.63	47.37	76.32 ^a	78.95	89.47	94.74 ^a
Ovelha	<i>P. Enterococcus spp.</i>	Desmame	Sensibilidade	0.00	0.00	72.00	76.00	84.00	76.00	92.00 ^a
Ovelha	<i>P. Enterococcus spp.</i>	Nascimento	Intermediário	0.00	23.68	0.00	2.63	5.26	10.53	5.26
Ovelha	<i>P. Enterococcus spp.</i>	Desmame	Intermediário	0.00	28.00	0.00	4.00	8.00	12.00	8.00
Ovelha	<i>P. Enterococcus spp.</i>	Nascimento	Resistência	100.00	73.68	52.63	21.05	15.79	0.00	0.00 ^b
Ovelha	<i>P. Enterococcus spp.</i>	Desmame	Resistência	100.00	72.00	28.00	20.00	8.00	12.00	0.00 ^b
Cordeiro	<i>P. Enterococcus spp.</i>	Nascimento	Sensibilidade	8.11	5.41	35.14 ^B	43.24 ^{Bb}	62.16	89.19	59.46 ^b
Cordeiro	<i>P. Enterococcus spp.</i>	Desmame	Sensibilidade	2.78	2.78	75.00 ^A	72.22 ^A	75.00	72.22	77.78 ^b
Cordeiro	<i>P. Enterococcus spp.</i>	Nascimento	Intermediário	5.56	33.33	0.00	8.33	22.22	11.11	2.78
Cordeiro	<i>P. Enterococcus spp.</i>	Desmame	Intermediário	0.00	10.81	5.41	2.70	13.51	8.11	16.22
Cordeiro	<i>P. Enterococcus spp.</i>	Nascimento	Resistência	91.89	83.78	59.46 ^A	54.05 ^A	24.32 ^A	2.70	24.32 ^a
Cordeiro	<i>P. Enterococcus spp.</i>	Desmame	Resistência	91.67	63.89	25.00 ^B	19.44 ^B	2.78 ^B	16.67	19.44 ^a
Ovelha	Coliformes	Nascimento	Sensibilidade	7.32	31.71	56.10 ^B	80.49	82.93	92.68 ^A	53.66
Ovelha	Coliformes	Desmame	Sensibilidade	0.00	53.57	78.57 ^A	78.57	96.43	67.86 ^B	64.29
Ovelha	Coliformes	Nascimento	Intermediário	4.88	0.00	4.88	0.00	2.44	4.88	19.51
Ovelha	Coliformes	Desmame	Intermediário	0.00	0.00	10.71	0.00	3.57	10.71	17.86
Ovelha	Coliformes	Nascimento	Resistência	87.80	68.29	39.02	19.51	14.63	2.44 ^B	26.83
Ovelha	Coliformes	Desmame	Resistência	100.00	46.43	10.71	21.43	0.00	21.43 ^A	17.86
Cordeiro	Coliformes	Nascimento	Sensibilidade	4.88	29.27	31.71	65.85	70.73	95.12 ^A	41.46
Cordeiro	Coliformes	Desmame	Sensibilidade	0.00	41.94	77.42	74.19	83.87	70.97 ^B	51.61
Cordeiro	Coliformes	Nascimento	Intermediário	2.44	0.00	2.44	4.88	0.00	4.88	26.83
Cordeiro	Coliformes	Desmame	Intermediário	0.00	0.00	12.90	9.68	12.90	6.45	29.03
Cordeiro	Coliformes	Nascimento	Resistência	92.68	70.73	65.85	29.27	29.27	0.00 ^B	31.71
Cordeiro	Coliformes	Desmame	Resistência	100.00	58.06	9.68	16.13	3.23	22.58 ^A	19.35

^{ab} mostra a diferença dos antibióticos entre ovelhas e cordeiros da mesma categoria (nascimento ou desmame; P<0.05). ^{AB} mostra as diferenças entre os antibióticos nas ovelhas nos períodos de nascimento e desmame ou em cordeiros no período de nascimento e desmame (P<0.05). PEN: Penicilina, ERI: Eritromicina, AMP: Ampicilina., TET: Tetraciclina, ENR: Enrofloxacina, CEF: Ceftiofur, STR: Estreptomicina. Padrão de desempenho CLSI para o teste de suscetibilidade antimicrobiana; documento M100-30. Wayne, PA; 2020.

As bactérias Coliformes apresentaram alta resistência à penicilina, com níveis de resistência de 87,80% (ovelhas) e 92,68% (cordeiros) no nascimento, e 100% durante o período de desmame em ambas as categorias. Não foram observadas diferenças significativas entre ovelhas e cordeiros no mesmo período (nascimento ou desmame), o que evidencia o compartilhamento da resistência bacteriana entre os progenitores e sua prole. As bactérias Coliformes também mostraram um aumento na resistência ao ceftiofur do nascimento ao desmame ($P<0,05$). Em contraste, a resistência à ampicilina nas ovelhas e tanto à ampicilina quanto à enrofloxacina nos cordeiros diminuiu significativamente do nascimento ao desmame ($P<0,05$; Figura 2).

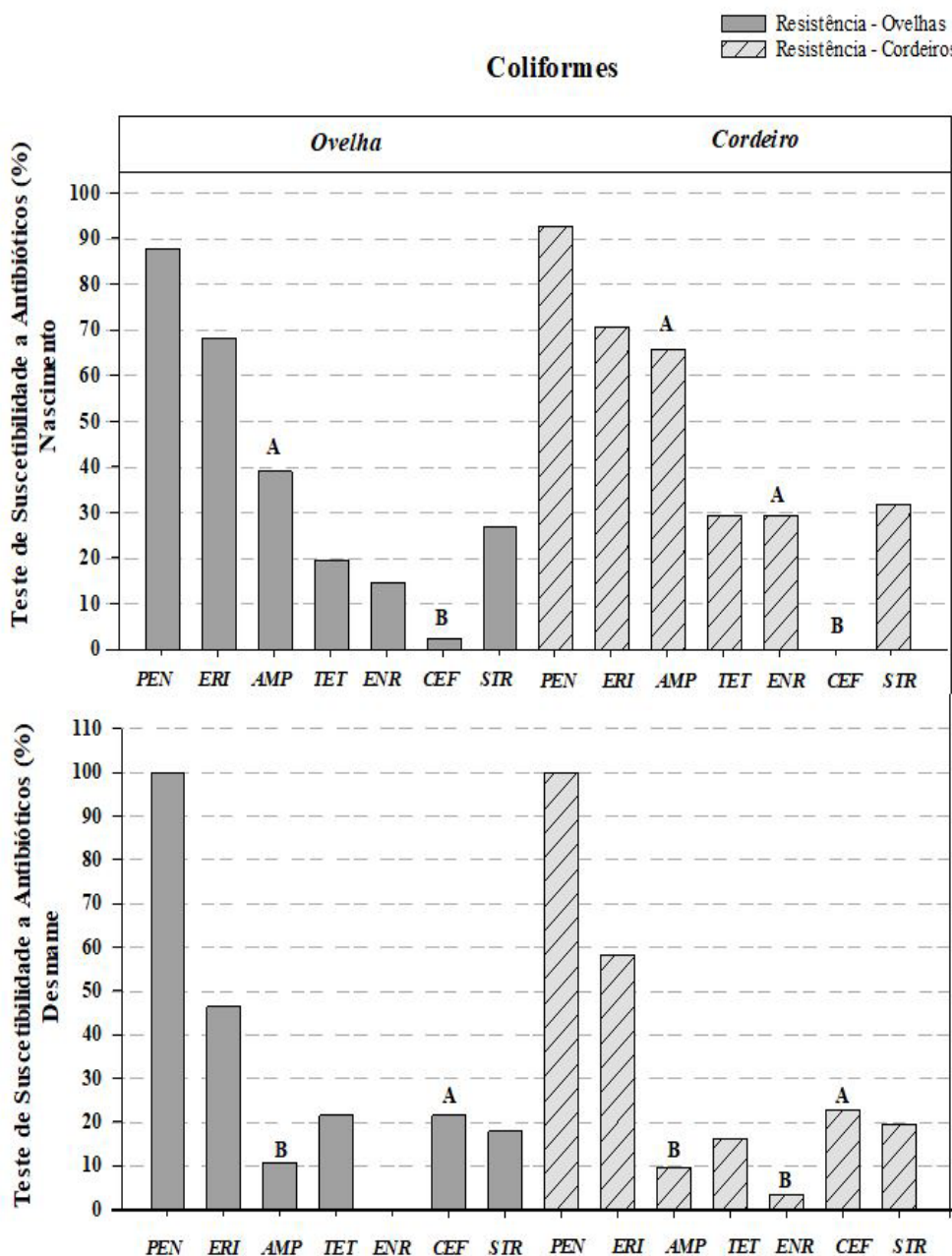


Figura 2. Teste de Suscetibilidade Antimicrobiana (TSA) em ovelhas e cordeiros Santa Inês nos períodos de nascimento e desmame. Os gráficos descrevem a porcentagem (%) de resistência a antibióticos em bactérias Coliformes nos períodos de nascimento e desmame. AB indica as diferenças entre os antibióticos em ovelhas ou cordeiros dentro do período de nascimento ou desmame ($P<0,05$). PEN: Penicilina, ERI: Eritromicina, AMP: Ampicilina, TET: Tetraciclina, ENR: Enrofloxacina, CEF: Ceftiofur, STR: Estreptomicina.

Em outros níveis de suscetibilidade, observou-se que as bactérias Coliformes nas ovelhas exibiram aumento na sensibilidade à ampicilina e diminuição na sensibilidade ao ceftiofur do nascimento ao desmame ($P < 0,05$). De forma similar, os cordeiros também apresentaram uma diminuição na sensibilidade ao ceftiofur, espelhando a resposta observada em suas mães ($P < 0,05$; Tabela 3).

Na categoria suscetível, Coliformes spp. isolados de ovelhas mostraram uma porcentagem mais alta de sensibilidade à ampicilina e tetraciclina no nascimento quando comparados aos isolados de cordeiros. Contudo, durante o período de desmame, ovelhas e cordeiros apresentaram taxas de sensibilidade similares em todos os antibióticos testados, sem variações expressivas ($P > 0,05$).

Na categoria intermediária, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($P > 0,05$). No entanto, cordeiros exibiram porcentagens ligeiramente mais altas para ampicilina, enrofloxacin (ambas 12,90%) e estreptomicina (29,03%) no desmame, em comparação com as ovelhas. Para os outros antimicrobianos, os níveis intermediários permaneceram baixos e comparáveis entre os grupos.

Na categoria resistente, tanto ovelhas quanto cordeiros exibiram altas taxas de resistência à penicilina ($\geq 87,80\%$) e níveis moderados de resistência à eritromicina durante ambos os períodos avaliados ($\geq 46,43\%$). Os cordeiros mostraram maior resistência à ampicilina no nascimento (65,85%), enquanto as porcentagens de resistência para os antibióticos restantes foram semelhantes dentro de cada categoria de suscetibilidade ($P > 0,05$). Esses achados sugerem diferenças sutis, não estatisticamente significativas, nos perfis de resistência entre ovelhas adultas e cordeiros jovens, possivelmente relacionadas à idade, composição da microbiota e exposição prévia a antimicrobianos.

As análises hematológicas e bioquímicas foram realizadas para avaliar o estado sanitário, e os resultados são apresentados na Tabela 4 deste estudo. Não foram observados sinais clínicos de doença nas ovelhas ou nos cordeiros durante o período de avaliação. Seus parâmetros hematológicos e bioquímicos permaneceram dentro das faixas de referência específicas da espécie. Os cordeiros exibiram naturalmente baixos níveis de leucócitos e glicose no nascimento, enquanto as ovelhas apresentaram níveis elevados de ureia durante o período periparto. Essas flutuações refletem adaptações fisiológicas normais ao nascimento e ao desmame, e não condições patológicas. Isso destaca a importância de interpretar os valores laboratoriais dentro do contexto do estado fisiológico e estágio de produção do animal, o que é essencial para um monitoramento eficaz da saúde e detecção precoce de potenciais distúrbios em sistemas de produção ovina.

Tabela 4. Efeitos dos períodos (nascimento e desmame) nas mensurações do hemograma e bioquímicas de ovelhas e cordeiros Santa Inês.

Variável	Valor Ref.	Ovelha		P-Valor	Cordeiros		P-Valor
		Nascimento	Desmame	Nascimento * Desmame	Nascimento	Desmame	Nascimento * Desmame
RBC (10 ⁶ /μL)	5 - 10	10.03 ± 0.35	9.05 ± 0.46	0.1291	9.65 ± 0.30	12.93 ± 0.39	<.0001
HGB (g/dL)	8 - 15	11.88 ± 0.37	10.64 ± 0.50	0.0692	13.70 ± 0.46	13.36 ± 0.41	0.5844
HT	24 - 46	32.63 ± 0.93	28.92 ± 1.28	0.0337	34.07 ± 0.91	36.09 ± 0.99	0.1462
MCV (fL)	40 - 60	41.42 ± 0.42	38.91 ± 0.50	0.0174	45.13 ± 0.37	35.93 ± 0.29	<.0001
MCH (pg)	14 - 18	11.91 ± 0.15	11.83 ± 0.14	0.6618	14.20 ± 0.19	10.33 ± 0.11	<.0001
PLT (x10 ³ /μL)	100 - 800	403 ± 47.05	400 ± 40.79	0.8693	542 ± 47.05	1054 ± 199.58	0.0189
WBC (x10 ³ /μL)	4 - 12	13.69 ± 0.88	10.26 ± 0.74	0.0112	8.07 ± 0.57	12.72 ± 1.05	0.0005
Linfócitos (%)	45 - 75	39.48 ± 2.59	31.10 ± 2.44	0.0235	30.34 ± 1.36	54.30 ± 2.25	<.0001
Neutrófilos (%)	0 - 45	55.62 ± 2.17	36.95 ± 5.56	0.0033	65.08 ± 1.67	33.65 ± 2.87	<.0001
Eosinófilos (%)	2 - 20	2.43 ± 0.52	31.57 ± 5.22	<.0001	1.65 ± 0.23	11.60 ± 1.73	<.0001
Monócitos (%)	2 - 7	2.48 ± 0.62	0.38 ± 0.15	0.0022	2.91 ± 0.53	0.43 ± 0.15	<.0001
Proteína total (g/dL)	6.5 - 7.5	7.09 ± 0.10	7.49 ± 0.17	0.0473	5.85 ± 0.30	6.44 ± 0.09	0.0664
Albumina (g/dL)	2.6 - 3.7	2.95 ± 0.11	2.75 ± 0.09	0.1547	2.55 ± 0.09	3.07 ± 0.11	0.0006
Glicose (g/dL)	45 - 75	66.98 ± 4.18	55.95 ± 1.53	0.0176	114.93 ± 7.84	79.66 ± 3.50	0.0002
Uréia (mg/dL)	20 - 30	66.87 ± 3.51	19.18 ± 1.44	<.0001	49.83 ± 3.14	32.75 ± 1.06	<.0001

Diferenças significativas foram observadas na coluna do P-valor com P < 0,05, e diferenças não significativas foram observadas no P-valor com P > 0,05. Glóbulos vermelhos (RBC), hemoglobina (HGB), hematócrito (HCT), volume corpuscular médio (MCV), hemoglobina corpuscular média (MCH), concentração de hemoglobina corpuscular média (MCHC), contagem de plaquetas (PLT), glóbulos brancos (WBC). Valores de referência baseados em Kaneko *et al.*⁽²⁰⁾.

4. Discussão

A colonização da microbiota intestinal era tradicionalmente considerada um processo que se iniciava apenas após o contato direto com as fezes e a microbiota da progenitora⁽¹³⁾. No entanto, estudos realizados em humanos e animais têm demonstrado a presença de microrganismos em membranas fetais, líquido amniótico, útero^(20, 21, 22) e mecônio⁽²³⁾, o que indica uma colonização bacteriana anterior ao nascimento. Pesquisas em amostras de animais e humanos sugerem que o processo de colonização microbiana é particularmente significativo no início da vida, uma vez que este período constitui uma janela crítica para o desenvolvimento do sistema imunológico e fisiológico⁽²⁴⁾.

Nossos resultados demonstraram a presença de bactérias *P. Enterococcus* spp. e Coliformes em testes de suscetibilidade antimicrobiana durante os períodos de nascimento e desmame, evidenciando a semelhança materno-descendente na resistência bacteriana, que se manifesta ao nascer e é mantida até o desmame. As *P. Enterococcus* spp. são naturalmente resistentes a penicilinas semissintéticas, somando-se a isso uma resistência adquirida ao cloranfenicol, eritromicina e outras classes de medicamentos como aminoglicosídeos, tetraciclina e fluoroquinolonas, conforme avaliado em nosso estudo^(25, 26).

A existência de uma microbiota placentária permanece controversa; no entanto, estudos recentes sugerem que o transporte de metabólitos derivados de bactérias comensais pode ocorrer através da barreira da membrana fetal. A microbiota intestinal da progenitora desempenha um papel fundamental na transferência materno-fetal, mostrando a eficiência na modulação do desenvolvimento fetal⁽²⁷⁾. O microbioma bacteriano do bebê é 63% compatível com o de sua mãe, indicando uma transferência de colonização bacteriana⁽²⁸⁾.

Com base em nossos resultados, a resistência de Coliformes a antibióticos de uso em larga escala, como a penicilina, foi superior a 90%. Resultados semelhantes foram observados em países da União Europeia, onde a suscetibilidade antimicrobiana de Coliformes, *Enterococcus* spp. e outras bactérias comensais foi testada em aves, suínos e bovinos. Esse estudo encontrou uma resistência baixa ou inexistente em Coliformes isolados de antimicrobianos mais novos, usados exclusivamente em humanos, enquanto antimicrobianos antigos amplamente aplicados na medicina veterinária, como penicilina⁽²⁹⁾, ampicilina e tetraciclina, mostraram forte resistência⁽³⁰⁾.

Estudos investigando a resistência antimicrobiana em suínos demonstraram que isolados de Coliformes de leitões eram mais resistentes à ampicilina e azitromicina quando suas respectivas mães também carregavam cepas resistentes^(31,32). Esses achados sugerem a ocorrência de transmissão vertical de características de resistência antimicrobiana da porca para a prole. Contudo, apesar dessas indicações, os mecanismos subjacentes à transferência perinatal de bactérias resistentes ou genes de resistência permanecem pouco compreendidos, enfatizando uma lacuna significativa no conhecimento científico atual⁽³³⁾.

A colonização inicial da microbiota neonatal é influenciada pela progenitora e pela microbiota ambiental durante o período do nascimento⁽³⁴⁾. Embora a transferência perinatal em animais e humanos possa ser questionada, por outro lado, bactérias resistentes podem transmitir seus genes de resistência através de transmissão vertical ou horizontal para outras espécies bacterianas⁽³⁵⁾.

Embora os animais utilizados neste estudo não tivessem histórico prévio de tratamento com penicilina ou eritromicina, um alto nível de resistência bacteriana a esses antimicrobianos foi observado entre os isolados de *Coliformes* spp. e *P. Enterococcus* spp. Esse achado sugere que a resistência detectada não está necessariamente associada ao uso direto desses fármacos, mas pode resultar de mecanismos como resistência intrínseca, co-seleção ou transferência horizontal de genes. Em resumo, a resistência intrínseca refere-se à capacidade natural de certas bactérias de suportar antimicrobianos específicos. A co-seleção ocorre quando o uso de um antibiótico promove indiretamente a resistência a outras drogas estruturalmente relacionadas. A transferência horizontal de genes, por sua vez, permite que genes de resistência sejam trocados entre bactérias, facilitando a disseminação da resistência^(36,37).

A penicilina, um antibiótico β -lactâmico, possui atividade limitada contra muitas bactérias Gram-negativas, como *Coliformes* spp. Isso ocorre devido à presença de uma membrana externa que restringe a penetração do fármaco, além da frequente produção de β -lactamases, enzimas que hidrolisam o anel β -lactâmico, inativando assim o antibiótico⁽³⁾. Em *Enterococcus* spp., a resistência à penicilina é frequentemente considerada intrínseca, devido à baixa afinidade das PBPs (proteínas ligadoras de penicilina). Esses mecanismos podem persistir na microbiota mesmo na ausência de pressão seletiva direta⁽³⁸⁾.

Em relação à eritromicina, um macrolídeo que inibe a síntese proteica bacteriana ao se ligar à subunidade ribossômica 50S, a resistência observada em *Enterococcus* spp. e *Coliformes* spp. pode estar relacionada a alterações na permeabilidade da membrana, modificação do alvo ribossômico ou ativação de bombas de efluxo⁽⁸⁾.

Assim, elementos genéticos móveis como plasmídeos, transposons e integrons, que medeiam a transferência horizontal de genes, circulam entre bactérias comensais e patogênicas presentes no ambiente, alimentos, água, ou mesmo através do contato indireto com outros animais previamente expostos a antimicrobianos⁽³⁹⁾. A co-seleção pode ainda apoiar a persistência e disseminação desses genes de resistência, mesmo na ausência do uso direto de penicilina ou eritromicina⁽⁴⁰⁾. Portanto, a resistência observada neste estudo pode refletir não apenas características intrínsecas das espécies bacterianas, mas também a complexa dinâmica de disseminação de genes de resistência em ambientes agrícolas, independentemente da exposição direta aos antimicrobianos específicos em questão.

Com base nos dados obtidos, observamos a presença de bactérias resistentes ao ceftiofur, um antibiótico não utilizado no rebanho avaliado. Neste caso, consideramos a existência de bactérias com a mesma capacidade de reconhecer antibióticos mais novos que apresentam ações similares ou idênticas àsquelas contra as quais já demonstram resistência. Por exemplo, o ceftiofur, que causa lise celular e interrompe a ligação cruzada com o peptidoglicano e a formação da parede celular, pode ser uma resposta negativa de bactérias já acostumadas a ataques antimicrobianos semelhantes^(3,4), como a penicilina e a ampicilina, que mostraram altas porcentagens de resistência neste estudo.

Finalmente, é importante destacar que um nível intermediário não garante uma resistência completa ou uma suscetibilidade futura; em vez disso, representa um ponto médio no teste de suscetibilidade. A oscilação foi evidente em nossos resultados, indicando que características ambientais, traços específicos dos animais e outros fatores menos compreendidos influenciam esse nível de maior sensibilidade ou maior resistência.

A evolução da resistência bacteriana está frequentemente relacionada ao uso incorreto de muitos medicamentos. Essa questão preocupa cientistas em todo o mundo, pois a resistência está prejudicando o tratamento de diversas doenças infecciosas. Portanto, o monitoramento contínuo, o uso responsável de antimicrobianos e pesquisas adicionais sobre os mecanismos de resistência são essenciais para preservar a eficácia das terapias atuais e garantir a sustentabilidade das intervenções em saúde animal e pública⁽⁴²⁾.

5. Conclusão

Este estudo identificou padrões semelhantes de resistência antimicrobiana em Coliformes e *P. Enterococcus* spp. isolados de ovelhas e seus cordeiros durante o nascimento e o desmame. Os isolados mostraram maior suscetibilidade a ceftiofur, tetraciclina, estreptomicina, ampicilina e enrofloxacin, e maior resistência à eritromicina e penicilina. Esses achados ressaltam a necessidade de investigações direcionadas em diferentes sistemas de produção para apoiar um controle eficaz da resistência antimicrobiana e o uso responsável de antimicrobianos na ovinocultura.

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram que não houve conflito de interesse durante a produção desse artigo.

Declaração de disponibilidade de dados

Os dados gerados e analisados durante esse estudo serão disponibilizados mediante pedidos.

Contribuições do autor

Conceitualização: C. R. Jimenez e G. Assalim. Curadoria de dados: C. R. Jimenez e J. F. Gomes. Análise formal: M. Fernandes e J. F. Gomes. Aquisição de financiamento: C. R. Jimenez e H. Louvandini. Gestão do projeto: C. R. Jimenez. Metodologia: C. R. Jimenez e G. Assalim. Supervisão: C. R. Jimenez e H. Louvandini. Investigação: P. S. Correia, J. F. Gomes, G. Assalim, M. Fernandes e L. Pressuto. Redação (rascunho original): C. R. Jimenez, J. F. Gomes, M. Fernandes, L. Pressuto e P. S. Correia. Redação (revisão e edição): C. R. Jimenez, P. S. Correia e L. Pressuto.

Agradecimentos

Os autores são gratos pelo apoio financeiro promovido pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e a Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

Referências

1. World Health Organization (WHO). Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance. Geneva: World Health Organization; 2014. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112642> [Accessed 10 July 2024]
2. Office International des Epizooties (OIE). Resistência antimicrobiana. Disponível em: <https://www.woah.org/en/what-we-do/global-initiatives/antimicrobial-resistance/>. [Accessed 01 July 2024].
3. Alcock BP, Raphenya AR., Lau TTY, et al. CARD: antibiotic resistance surveillance with the comprehensive antibiotic resistance database. Nucleic Acids Res. 2020;48 (D1): D517-D525. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz935>
4. Zhang T, Niu G, Boonyayatra S, Pichpol D. Antimicrobial resistance profiles and genes in *Streptococcus uberis* associated with bovine mastitis in Thailand. Front Vet Sci. 2021;8:705338. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.705338>
5. Melo MR, Almeida E, Hofer E, et al. Antibiotic resistance of *Vibrio parahaemolyticus* isolated from pond-reared *Litopenaeus vannamei* marketed in Natal, Brazil. Braz J Microbiol. 2011;42(4):1463-1469. <https://doi.org/10.1590/S1517-83822011000400032>
6. Grabowski Ł, Gaffke L, Pierzynowska K, et al. Enrofloxacin: the ruthless killer of eukaryotic cells or the ITSA hope in the fight against bacterial infections? Int J Mol Sci. 2022;23(7):3648. <https://doi.org/10.3390/ijms23073648>
7. Riboldi GP, Frazzon J, d'Azevedo PA, Frazzon AP. Antimicrobial resistance profile of *Enterococcus* spp. isolated from food in Southern Brazil. Braz J Microbiol. 2009;40(1):125-128. <https://doi.org/10.1590/S1517-83822009000100021>
8. Kaszanyitzky ÉJ, Tenk M, Ghidán Á, Fehérvári GY, Papp M. Antimicrobial susceptibility of enterococci strains isolated from slaughter animals on the data of Hungarian resistance monitoring system from 2001 to 2004. Int J Food Microbiol. 2007;115:119-123. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2006.10.004>

9. López M, Sáenz Y, Rojo-Bezares B, et al. Detection of vanA and vanB2-containing enterococci from food samples in Spain, including *Enterococcus faecium* strains of CC17 and the new singleton ST425. *Int J Food Microbiol.* 2009;133:172-178. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2009.05.020>
10. Acha PN, Szyfres B. Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales: Volumen 1: bacteriosis and micosis. 3rd ed. Washington: Organização Panamericana de la Salud; 2001. 398 p. (Publicación Científica y Técnica, 580). <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2005000300038>
11. Guo W, Bi SS, Wang WW, Zhou M, Neves ALA, Degen AA, Guan LL, Long RJ. Maternal rumen and milk microbiota shape the establishment of early-life rumen microbiota in grazing yak calves. *J Dairy Sci.* 2023;106(3):2054–2070. <https://doi.org/10.3168/jds.2022-22655>
12. Messman RD, Lemley CO. Bovine neonatal microbiome origins: A review of proposed microbial community presence from conception to colostrum. *Transl Anim Sci.* 2023;7:txad057. <https://doi.org/10.1093/tas/txad057>
13. Perez-Muñoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, Walter J. A critical assessment of the "sterile womb" and "in utero colonization" hypotheses: implications for research. *Microbiome.* 2017;5:48. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0268-4>
14. Rackaityte E, Halkias J, Fukui EM, Mendoza VF, Hayzelden C, Crawford ED, et al. Viable bacterial colonization is highly limited in the human intestine in utero. *Nat Med.* 2020;26(4):599–607. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0761-3>
15. AOAC, Association of Official Analytical Chemists – International. Official Methods of Analysis. 23rd ed. Gaithersburg, MD, USA; 2023. <https://www.aocac.org/official-methods-of-analysis/>
16. Mertens DR. Measuring fiber and its effectiveness in ruminant diets. US Dairy Forage Research Center, USDA-ARS, Madison, WI; 2002. www.nutritionmodels.com/papers/MertensPNC2002.pdf
17. EUCTSA, The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, 2018. Disponível em: <https://www.eucTSA.org>. Accessed on: 01 July 2024
18. CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute, Inc. [Internet]. 2018 [cited 2024 Jul 01]. Disponível em: <https://clsi.org/>
19. Sampaio, IBM. Estatística aplicada à experimentação animal. Fundação de Ensino e Pesquisa em Medicina Veterinária e Zootecnia. 3.ed. Belo Horizonte – MG, 2002, 265p.
20. Stinson LF, Boyce MC, Payne MS, Keelan JA. The not so sterile womb: evidence that the human fetus is exposed to bacteria before birth. *Front Microbiol.* 2019;10:1124. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01124>
21. Salter SJ, Cox MJ, Turek EM, et al. Reagent and laboratory contamination can critically impact sequence-based microbiome analyses. *BMC Biol.* 2014;12:87. <https://doi.org/10.1186/s12915-014-0087-x>.
22. Winters AD, Romero R, Greenberg JM, et al. Does the amniotic fluid of mice contain a viable microbiota? *Front Immunol.* 2022;13:820366. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.820366>.
23. Al-Balawi M, Morsy FM. Prenatal versus postnatal initial colonization of healthy neonates' colon ecosystem by the Enterobacterium Escherichia coli. *Microbiol Spectr.* 2021;9(2):e0050621. <https://doi.org/10.1128/Spectrum.00379-21>
24. Martínez I, Maldonado-Gomez MX, et al. Experimental assessment of the importance of colonization history in shaping the gut microbiota in early life. *eLife.* 2018;7:e36521. <https://doi.org/10.7554/eLife.36521>
25. Mancuso G, Midiri A, Gerace E, Biondo C. Bacterial Antibiotic Resistance: The Most Critical Pathogens. *Pathogens.* 2021 Oct 12;10(10):1310. <https://doi.org/10.3390/pathogens10101310>
26. Kristich CJ, Rice LB, Arias CA. Enterococcal Infection—Treatment and Antibiotic Resistance. 2014 Feb 6. In: Gilmore MS, Clewell DB, Ike Y, et al., editors. *Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection* [Internet]. Boston: Massachusetts Eye and Ear Infirmary; 2014-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK190420/>
27. Macpherson AJ, de Agüero MG, Ganai-Vonarburg SC. How nutrition and the maternal microbiota shape the neonatal immune system. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(8):508-517. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.58>
28. Maqsood R, Rodgers R, Rodriguez C. Discordant transmission of bacteria and viruses from mothers to babies at birth. *Microbiome.* 2019;7:156. <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0766-7>
29. Haulisah NA, Hassan L, Bejo SK, et al. High levels of antibiotic resistance in isolates from diseased livestock. *Front Vet Sci.* 2021;8:652351. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.652351>.
30. De Jong A, Bywater R, Butty P, et al. A pan-European survey of antimicrobial susceptibility towards human-use antimicrobial drugs among zoonotic and commensal enteric bacteria isolated from healthy food-producing animals. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63(4):733-744. <https://doi.org/10.1093/jac/dkp012>
31. O'Neill L, García Manzanilla E, Ekhlās D, et al. Antimicrobial resistance in commensal *Escherichia coli* of the porcine gTSArointestinal tract. *Antibiotics (Basel).* 2023;12:1616. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12111616>
32. Burow E, Rostalski A, et al. Antibiotic resistance in Coliforms from pigs from birth to slaughter and its association with antibiotic treatment. *Prev Vet Med.* 2019;165:52-62. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2019.02.008>

33. Chen F, Qingqing W, Wei-Dong W, Yan-Dong. Microbiota intestinal: um moderador integral em saúde e doença. Front Microbiol. 2018;9:151. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00151>
34. Seale, J., Millar, M., 2014. Perinatal vertical transmission of antibiotic-resistant bacteria: a systematic review and proposed research strategy. BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 121, 923-928. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12746>
35. Holmes AH, Moore LS, Sundsfjord A, et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. Lancet. 2016;387:176–187. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00473-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00473-0)
36. Murray LM, Hayes A, Snape J, et al. Co-selection for antibiotic resistance by environmental contaminants. npj Antimicrob Resist. 2024;2:9. <https://doi.org/10.1038/s44259-024-00026-7>
37. Goh YX, Anupaju SMB, Nguyen A, Zhang H, Ponder M, Krometis LA, Pruden A, Liao J. Evidence of horizontal gene transfer and environmental selection impacting antibiotic resistance evolution in soil-dwelling *Listeria*. Nat Commun. 2024;15:54459. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-54459-9>
38. Hollenbeck BL, Rice LB. Intrinsic and acquired resistance mechanisms in *Enterococcus*. Virulence. 2012;3(5):421–433. <https://doi.org/10.4161/viru.21282>
39. Verraes C, Van Boxtael S, Van Meervenne E, et al. Antimicrobial resistance in the food chain: A review. Int J Environ Res Public Health. 2013;10(7):2643–2669. <https://doi.org/10.3390/ijerph10072643>
40. Seiler C, Berendonk TU. Heavy metal driven co-selection of antibiotic resistance in soil and water bodies impacted by agriculture and aquaculture. Front Microbiol. 2012;3:399. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00399>
41. Gordo I. Evolutionary change in the human gut microbiome: from a static to a dynamic view. PLoS Biol. 2019;17:2. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000126>
42. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019 [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2019 [cited 2024 Jul 29]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf>