

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA CLÍNICA VETERINÁRIA
LABORATÓRIO DE BACTERIOLOGIA VETERINÁRIA**

**IDENTIFICAÇÃO DE BACILOS GRAM-NEGATIVOS RESISTENTES A
CARBAPENÊMICOS EM EFLUENTE HOSPITALAR VETERINÁRIO**

AUTORA: TAINARA SOARES WEYH

PORTO ALEGRE

2024/1

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA CLÍNICA VETERINÁRIA
LABORATÓRIO DE BACTERIOLOGIA VETERINÁRIA**

**IDENTIFICAÇÃO DE BACILOS GRAM-NEGATIVOS RESISTENTES A
CARBAPENÊMICOS EM EFLUENTE HOSPITALAR VETERINÁRIO**

Autora: Tainara Soares Weyh

**Trabalho apresentado à Faculdade
de Veterinária como requisito
parcial para a obtenção da
graduação em Medicina Veterinária**

**Orientadora: Prof^a. Dr^a. Franciele
Maboni Siqueira**

**Coorientadora: Msc. Maria
Eduarda Rocha Jacques da Silva**

PORTO ALEGRE

2024/1

CIP - Catalogação na Publicação

Soares Weyh, Tainara

IDENTIFICAÇÃO DE BACILOS GRAM-NEGATIVOS RESISTENTES
A CARBAPENÊMICOS EM EFLUENTE HOSPITALAR VETERINÁRIO /
Tainara Soares Weyh. -- 2024.

42 f.

Orientadora: Franciele Maboni Siqueira.

Coorientadora: Maria Eduarda Rocha Jacques da
Silva.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Veterinária, Curso de Medicina Veterinária, Porto
Alegre, BR-RS, 2024.

1. Efluentes hospitalares. 2. Hospitais
veterinários. 3. Resistência a carbapenêmicos. I.
Maboni Siqueira, Franciele, orient. II. Rocha Jacques
da Silva, Maria Eduarda, coorient. III. Título.

TAINARA SOARES WEYH

**IDENTIFICAÇÃO DE BACIOS GRAM-NEGATIVOS RESISTENTES A
CARBAPENÊMICOS EM EFLUENTE HOSPITALAR VETERINÁRIO**

Aprovado em: 23/09/2024

APROVADO POR:

Prof^a. Dr^a. Franciele Maboni Siqueira
Orientadora

Msc. Maria Eduarda Rocha Jacques da
Silva
Coorientadora

Prof^a. Dr^a. Amanda de Souza Mota
Membro da banca examinadora

Dr^a. Gabriela Merker Breyer
Membro da banca examinadora

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer aos meus pais, Ivone e Lúcio, por todo o apoio e incentivo em todos os momentos da minha vida e por serem a base para a realização desse sonho. À minha irmã, Eduarda, pelo companheirismo e paciência. As minhas cachorrinhas, Loli, Preta e também a Lua, que foi um dos motivos de escolha do curso de Medicina Veterinária. E a todos os meus familiares, que de alguma forma contribuíram para que eu chegasse até aqui.

Gostaria de agradecer também a toda a equipe incrível do LaBacVet, por todos os aprendizados, companheirismo, conversas e momentos descontraídos ao longo destes últimos dois anos. Gostaria de agradecer em especial a minha orientadora, Prof.^a Fran, que com seu amor pela microbiologia me inspirou a seguir nessa área linda, e a minha coorientadora, Duda, por toda ajuda durante a realização deste trabalho.

Aos meus amigos, pelo companheirismo e pelas trocas de experiências que enriqueceram minha jornada acadêmica. Em especial a Rosana e a Larissa por todo o apoio, conversas e risadas durante a graduação, tornando essa jornada mais leve.

Por fim, agradeço a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.

Muito obrigada!

RESUMO

Os efluentes hospitalares recebem uma alta carga de microrganismos, resíduos de antibióticos e outros compostos utilizados no ambiente hospitalar, sendo considerados *hotspots* para a disseminação de bactérias e genes de resistência a antimicrobianos. Dessa forma, o objetivo dessa pesquisa foi analisar os efluentes da saída do Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, a fim de identificar cepas bacterianas resistentes a carbapenêmicos, que estão sendo liberadas no ambiente. Foram realizadas coletas do efluente hospitalar em intervalos de 15 dias durante seis meses, sendo dois pontos de coleta: antes e após o tratamento do efluente. Ao todo foram realizadas 28 coletas, compreendendo 93 isolados bacterianos analisados. O efluente pré-tratamento teve média de colônias na contagem de $4,0 \times 10^4$ UFC/mL, enquanto no efluente pós-tratamento, a média de colônias foi de $6,6 \times 10^4$ UFC/mL. Os isolados mais frequentemente encontrados foram: *Pseudomonas* spp. e *Stenotrophomonas* spp. Em ambos efluentes foram encontrados isolados resistentes a carbapenêmicos de importância clínica, como *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp. e *Enterobacter asburiae*. Nesses isolados com importância clínica, foram realizados testes de concentração inibitória mínima (CIM), sendo que o gênero de *Acinetobacter* spp. e um isolado de *Pseudomonas fulva* apresentaram maior resistência com CIM de 128 ug/mL. Este estudo também mostrou que o sistema de tratamento de efluentes do hospital veterinário parece não possuir um impacto significativo na degradação de bactérias Gram-negativas resistentes a carbapenêmicos. Ao contrário dos efluentes hospitalares humanos, que possuem um papel conhecido na disseminação de bactérias resistentes aos antimicrobianos, os efluentes de hospitais veterinários carecem de estudos para entender o papel destes dejetos no âmbito de saúde única.

Palavras-chave: Efluentes hospitalares; Hospitais veterinários; Resistência a carbapenêmicos.

ABSTRACT

*Hospital effluents receive a high load of microorganisms, antibiotic residues, and other compounds used in the hospital environment, being considered hotspots for the dissemination of bacteria and antimicrobial resistance genes. Therefore, the objective of this research was to analyze the effluents from the Veterinary Clinics Hospital of the Federal University of Rio Grande do Sul, in order to identify carbapenem-resistant bacterial strains that are being released into the environment. Effluent samples were collected at 15-day intervals over six months, with two collection points: before and after effluent treatment. A total of 28 collections were made, comprising 93 bacterial isolates analyzed. The pre-treatment effluent had an average colony count of 4.0×10^4 CFU/mL, while the post-treatment effluent had an average colony count of 6.6×10^4 CFU/mL. The most frequently found isolates were: *Pseudomonas* spp. and *Stenotrophomonas* spp. In both effluents, carbapenem-resistant isolates of clinical importance, such as *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp., and *Enterobacter asburiae*, were found. Minimum inhibitory concentration (MIC) tests were performed on these isolates, with *Acinetobacter* spp. and one isolate of *Pseudomonas fulva* showing the highest resistance with an MIC of 128 μ g/mL. This study also highlighted that the effluent treatment system of the veterinary hospital does not have a significant impact on the degradation of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria, as its main function is the degradation of organic matter. Unlike human hospital effluents, which have a known role in the dissemination of antimicrobial-resistant bacteria, there is a lack in studies about the role of veterinarian hospital effluents in the context of One Health.*

Keywords: Hospital effluents; Veterinary hospitals; Carbapenem resistance

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Mecanismos de resistência intrínsecos de bactérias Gram-negativas.....	13
Figura 2- Sistema de tratamento de efluentes do Hospital de Clínicas Veterinárias da UFRGS	22
Figura 3- Seleção de colônias por fenótipo no Ágar MacConkey.....	23
Figura 4 - Esquema da microplaca utilizada para os testes da CIM.....	24
Figura 5 – Comparação do número total de isolados bacterianos nos meses de coleta dos efluentes antes e após o tratamento	28
Figura 6- Comparação do número total de isolados bacterianos de importância clínica nos meses de coleta de efluentes pré e pós-tratamento	29
Figura 7- CIM dos isolados encontrados no efluente Pré-tratamento	30
Figura 8- CIM dos isolados encontrados no efluente Pós-tratamento.....	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Isolados bacterianos encontrados no efluente pré-tratamento.....26

Tabela 2 – Isolados bacterianos encontrados no efluente pós-tratamento.....27

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CIM	Concentração inibitória mínima
ESBL	<i>Extended Spectrum Beta-lactamases</i>
HCV	Hospital de Clínicas Veterinárias
MALDI-TOF/MS	<i>Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time Of Flight Mass Spectrometry</i>
OMPs	<i>Outer Membrane Proteins</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PBP	<i>Penicillin-Binding Proteins</i>
UFC	Unidade Formadora de Colônias
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
UTI	Unidade de Terapia intensiva

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	11
2.1 RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA	11
2.1.1 Mecanismos intrínsecos de resistência de bactérias Gram-negativas aos Beta-lactâmicos.	12
2.1.2 A classe carbapenêmicos.....	13
2.2 PATÓGENOS PRIORITÁRIOS NO CONTEXTO DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA.....	14
2.2.1 O gênero <i>Acinetobacter</i>.....	15
2.2.2 O gênero <i>Enterobacter</i>	16
2.2.3 O gênero <i>Klebsiella</i>	17
2.2.4 O gênero <i>Pseudomonas</i>.....	17
2.3 IMPORTÂNCIA DOS EFLUENTES NA DISSEMINAÇÃO DA RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA	18
2.4 HOSPITAL DE CLÍNICAS VETERINÁRIAS DA UFRGS	20
3 OBJETIVOS	21
3.1 OBJETIVO GERAL	21
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
4 METODOLOGIA.....	22
4.1 COLETA E PROCESSAMENTO	22
4.2 IDENTIFICAÇÃO BACTERIANA.....	23
4.3 CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA MÍNIMA (CIM).....	23
5 RESULTADOS	25
5.1 ISOLADOS BACTERIANOS RESISTENTES IDENTIFICADOS NOS EFLUENTES ANALISADOS	25
5.2 CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA MÍNIMA DOS ISOLADOS BACTERIANOS OBTIDOS	30
6 DISCUSSÃO	32
7 CONCLUSÃO.....	34
REFERÊNCIAS.....	35

1 INTRODUÇÃO

A resistência antimicrobiana vem se tornando uma grande preocupação mundial devido ao rápido crescimento e ampla disseminação, causando impactos na saúde humana, animal e ambiental. Um estudo realizado por Murray *et al.* (2022), estimou que, em 2019, a resistência antimicrobiana bacteriana foi diretamente responsável por 1,27 milhão de mortes humanas globais e contribuiu, indiretamente para 4,95 milhões de outras mortes.

A interação entre humanos e animais de companhia tem evoluído ao longo do tempo, aproximando-os e levando a um maior compartilhamento de hábitos e espaços, resultando na possibilidade de compartilharem também fontes de infecções ou transmitirem patógenos entre si (Stull; Weese, 2015; Vercelli *et al.*, 2022). Estudos recentes apontam para uma evidente disseminação global de patógenos prioritários entre animais de estimação (Sellera; Da Silva; Lincopan, 2021). Também já existem estudos mostrando a ocorrência de infecções em animais causadas por patógenos considerados críticos para os humanos (Fernandes *et al.*, 2018; Nocera *et al.*, 2020; Sebola *et al.*, 2023).

No ambiente hospitalar veterinário, os antibióticos são frequentemente utilizados na prática clínica, e muitas vezes acabam sendo utilizados de forma empírica com escolhas iniciais de medicamentos de amplo espectro. Além disso, por vezes os tratamentos não são realizados adequadamente, o que pode favorecer o desenvolvimento da resistência bacteriana (Vercelli *et al.*, 2022). Embora a proporção de pacientes em hospitais veterinários seja menor em relação a hospitais humanos, pacientes animais também enfrentam riscos semelhantes aos humanos de desenvolverem infecções adquiridas em ambientes hospitalares, também conhecidas como infecções nosocomiais (Stull; Weese, 2015). No contexto veterinário, surgem desafios relacionados à higiene dos pacientes, maior dificuldade de adesão aos tratamentos, maior fluxo de entradas e saídas, além de uma cultura de controle de infecção menos desenvolvida (Stull; Weese, 2015).

As estações de tratamento de efluentes são importantes reservatórios de bactérias resistentes a antibióticos e genes de resistência antimicrobiana, sendo também fontes de disseminação para o ambiente (Li *et al.*, 2022; Lucas *et al.*, 2016; Osińska *et al.*, 2019). Os efluentes hospitalares apresentam uma alta carga de populações de microrganismos, compostos farmacêuticos, antibióticos e resíduos químicos, além de dispor de uma alta carga orgânica, oferecendo assim nutrientes para a sobrevivência e crescimento bacteriano (Osińska *et al.*, 2019; Sabri *et al.*, 2020). A presença de antibióticos, mesmo em baixas concentrações, contribui

para o desenvolvimento da resistência bacteriana durante o processo de tratamento de águas residuárias. Estas baixas concentrações podem induzir respostas genéticas, levando a adaptações e mutações na população microbiana (Osińska *et al.*, 2019).

O presente trabalho teve como objetivo analisar amostras de efluentes da saída do Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), a fim de identificar a presença de cepas bacterianas resistentes a carbapenêmicos, que estão sendo liberadas no ambiente.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

A resistência antimicrobiana corresponde à habilidade das bactérias de sobreviverem mesmo quando expostas a altas concentrações de antimicrobianos. Esse fenômeno representa uma séria ameaça a saúde pública, uma vez que estas bactérias resistentes tendem a se disseminar em múltiplos ambientes, resultando em um aumento nas taxas de morbidade e mortalidade, além de restringir as opções de medicamentos para o tratamento de enfermidades causadas por patógenos resistentes (Vercelli *et al.*, 2022).

A resistência microbiana aos antimicrobianos é um fenômeno natural que se divide em duas classes: intrínseca e extrínseca. A resistência intrínseca é resultado de um longo processo evolutivo adquirido pelos microrganismos como forma de adaptação a mudanças nas condições ambientais. Ela está relacionada a mecanismos naturais de resistência de um determinado gênero ou espécie bacteriana, a determinadas classes ou fármacos antimicrobianos, podendo ocorrer pela ausência de estruturas específicas nas quais o antibiótico atua, pela aquisição de genes de resistência ao longo da evolução (decorrentes de erros genéticos em plasmídeos ou cromossomos) ou pela produção de enzimas capazes de inibir a ação dos antibióticos (MAPA, 2022; Palma; Tilocca; Roncada, 2020; Vercelli *et al.*, 2022). Já a resistência extrínseca ocorre de forma mais rápida e é resultante da perda do efeito de antimicrobianos previamente adequados para o tratamento de infecções causadas por dada espécie ou gênero bacteriano, devido a aquisição de novos genes de resistência transmitidos por outras bactérias ou pela adaptação devido à pressão seletiva presente no ambiente (MAPA, 2022; Palma; Tilocca; Roncada, 2020).

A descoberta da penicilina em 1928 foi um marco importante para a história, e abriu caminho para o desenvolvimento de outros antibióticos mais potentes (Lobanovska; Pilla, 2017). Mais de 150 antibióticos foram desenvolvidos desde então e atualmente já há relatos de resistência para a grande maioria deles (Lobanovska; Pilla, 2017). Diversos fatores podem estar por trás desse cenário, como o uso excessivo de antibióticos, prescrições inadequadas, falta de conscientização da população e más condições de saúde pública (Lobanovska; Pilla, 2017; Vercelli *et al.*, 2022). As principais fontes não humanas de resistência antimicrobiana incluem a falta de acesso a água potável, medidas de higiene precárias, ingestão de alimentos

contaminados ou exposição a ambientes contaminados (Vercelli *et al.*, 2022). A pandemia de COVID-19 também contribuiu significativamente para o aumento da resistência devido a ampliação do uso de antibióticos em todo o mundo, levando a um aumento da pressão e seleção de bactérias resistentes a antibióticos (Sellera; Da Silva; Lincopan, 2021).

Uma das soluções para esse fenômeno é uma abordagem de Saúde Única, que engloba a saúde humana, animal e ambiental, reconhecendo a interconexão existente entre elas (Collignon; McEwen, 2019). Essa abordagem é essencial para desenhar e implementar programas, políticas, legislações e pesquisas em múltiplos setores (Vercelli *et al.*, 2022). Em 2015, a Organização Mundial da Saúde lançou um plano de ação global focado na resistência antimicrobiana, fundamentado em uma abordagem de Saúde Única, com os objetivos de melhorar a conscientização, fortalecer as bases de conhecimentos através da vigilância e pesquisa, adotar medidas eficazes de saneamento, higiene e prevenção de infecções afim de reduzir a incidência de infecções, otimizar o uso de medicamentos antimicrobianos tanto na saúde humana quanto na saúde animal e preparar argumentos econômicos voltados para um investimento sustentável além de aumentar os investimentos em novos medicamentos, meios diagnósticos e vacinas (Collignon; McEwen, 2019).

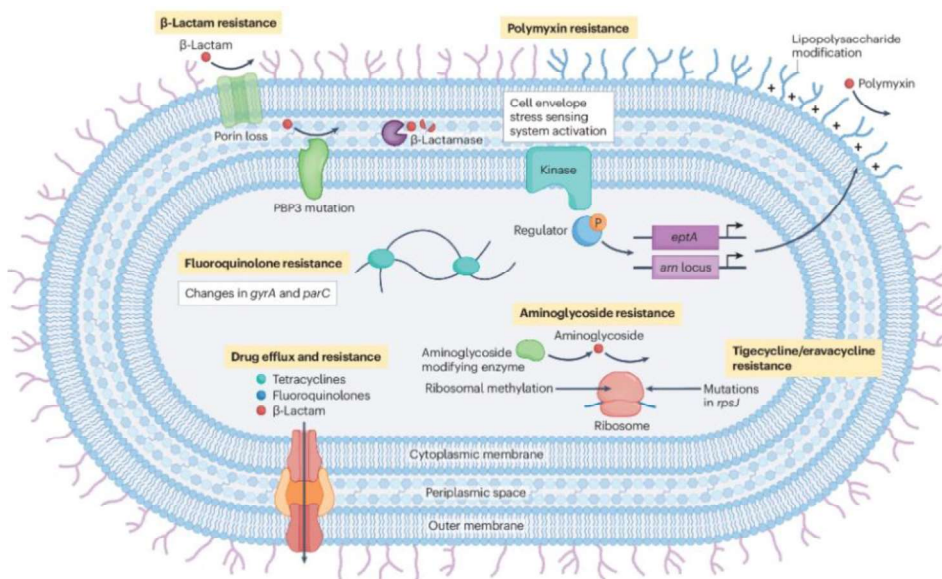
2.1.1 Mecanismos intrínsecos de resistência de bactérias Gram-negativas aos Beta-lactâmicos

As bactérias Gram-negativas destacam-se entre os patógenos causadores de infecções hospitalares devido a sua eficiência na transferência horizontal de genes entre espécies (Mehrad *et al.*, 2015). Além disso, possuem diversos mecanismos intrínsecos de resistência, como a inativação/alteração de drogas, modificações nos sítios de ligação, mudanças de permeabilidade e formação de biofilme (Barbu *et al.*, 2023; Santajit; Indrawattana, 2016).

Um dos principais mecanismos intrínsecos de resistência das bactérias Gram-negativas é a presença da Membrana externa, que funciona como uma barreira de permeabilidade, restringindo o acesso dos antibióticos aos seus alvos. Qualquer alteração nela, mutações em porinas ou modificações hidrofóbicas, pode dificultar o acesso de fármacos e resultar em resistência. Dessa forma, a presença da Membrana externa nas bactérias Gram-negativas confere maior resistência aos antibióticos em comparação com as Gram-positivas, que não possuem essa estrutura (Breijyeh; Jubeh; Karaman, 2020; Miller; Arias, 2024).

A presença de Beta-lactamases no espaço periplasmático também é importante. Essas enzimas possuem a função de modificar e inativar os fármacos e atuam principalmente na hidrólise do anel beta-lactâmico, sendo este o mecanismo de resistência mais comum entre os bacilos Gram-negativos (Mehrad *et al.*, 2015; Santajit; Indrawattana, 2016). Também podem haver alterações nas proteínas ligadoras de penicilinas (PBPs). Estas enzimas estão presentes na membrana citoplasmática da parede celular bacteriana e são responsáveis pela montagem e controle dos estágios finais da parede celular. Quando há resistência, a afinidade pelo fármaco é reduzida evitando assim a ligação ao sitio alvo (Miller; Arias, 2024; Santajit; Indrawattana, 2016). Além disso, existem outros mecanismos de proteção, como a diminuição de porinas na membrana externa, cujo o objetivo é diminuir a absorção de fármacos, especialmente os Beta-lactâmicos (Miller; Arias, 2024). E as bombas de efluxo, que atuam para diminuir a concentração de drogas acumuladas dentro das células (Santajit; Indrawattana, 2016).

Figura 1- Mecanismos de resistência intrínsecos de bactérias Gram-negativas



FONTE: (Miller; Arias, 2024)

2.1.2 A classe carbapenêmicos

Dentro do grupo dos Beta-lactâmicos, os carbapenêmicos são os fármacos que possuem maior espectro de atividade contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas e dessa forma,

possuem um importante papel no tratamento de infecções graves causadas por bactérias resistentes a antimicrobianos (Nicolau, 2008; Papp-Wallace *et al.*, 2011).

O Meropenem é um antibiótico da subclasse carbapenêmicos, cujo mecanismo de ação consiste na entrada através das proteínas da membrana externa (OMPs) e ligação nas proteínas ligadoras de penicilinas 1 (PBP-1), causando a inibição da síntese da parede celular bacteriana e levando à lise osmótica (Andrade, 2017; Papp-Wallace *et al.*, 2011). O seu espectro de ação é similar ao Imipenem, porém estudos *in vitro* mostraram que o Meropenem atua melhor em bactérias Gram-negativas (Gales *et al.*, 2002). Na medicina veterinária, este fármaco é empregado no tratamento de infecções hospitalares ou em casos de falha no tratamento com outros antimicrobianos, sendo assim considerado um antibiótico de última linha de tratamento (Andrade, 2017). É utilizado principalmente para o tratamento de infecções resistentes causadas por *Enterobacteriaceae* ou *Pseudomonas aeruginosa* (Andrade, 2017; Weese *et al.*, 2011). Segundo um estudo realizado por Smith *et al.*, (2019) as infecções mais comuns em cães, que necessitaram de uso de carbapenêmicos foram: respiratórias, urinárias, tecidos moles, sangue/sistêmica e abdominal. Já em gatos as infecções mais comuns foram: urinárias, abdominais e respiratórias.

2.2 PATÓGENOS PRIORITÁRIOS NO CONTEXTO DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

Devido ao uso excessivo e inadequado ao longo dos anos na medicina humana, na saúde animal e na agricultura, os antibióticos e outros medicamentos vem perdendo sua eficácia. O preocupante é que o desenvolvimento de novos medicamentos tem sido lento em comparação com a evolução da resistência adquirida pelos agentes patogênicos (OMS, 2023). Na lista de patógenos críticos prioritários para o desenvolvimento de novos antibióticos da OMS de 2024, estão as espécies *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenêmicos, e a família *Enterobacteriaceae* resistente a carbapenêmicos, bem como *Enterobacteriaceae* resistentes a cefalosporinas de terceira geração.

As infecções nosocomiais mais frequentes que ocorrem na medicina veterinária são infecções do trato urinário, pneumonias, infecções na corrente sanguínea e infecções em sítios cirúrgicos. Os principais patógenos envolvidos em infecções nosocomiais são os chamados ESKAPE que compreendem as espécies *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*,

Klebsiella pneumoniae, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* e *Enterobacter* spp. (Lupo; Haenni; Madec, 2018). Os animais infectados, por vezes, têm seu tempo de internação estendido e consequentemente aumentam também os custos vinculados (Stull; Weese, 2015). Os principais patógenos nosocomiais envolvidos em infecções hospitalares na medicina veterinária possuem a característica de serem oportunistas, podendo ser encontrados em animais saudáveis, o que dificulta o controle da entrada destes patógenos no ambiente. Além disso, eles possuem a característica de serem ambientalmente estáveis e muitas vezes multirresistentes (Stull; Weese, 2015).

2.2.1 O gênero *Acinetobacter*

O gênero *Acinetobacter* é composto por mais de 50 espécies, patogênicas e não patogênicas. São cocos bacilos Gram-negativos, aeróbios, imóveis, catalase-positivos e oxidase negativos (Kimura *et al.*, 2018; Maboni *et al.*, 2020; van der Kolk *et al.*, 2019). As bactérias pertencentes a esse gênero são amplamente distribuídas no meio ambiente sendo encontradas no solo, água, efluentes, alimentos, pele e mucosas de mamíferos (Maboni *et al.*, 2020).

Desde o final da década de 1970, o gênero tem emergido como um importante patógeno nosocomial, principalmente a espécie *Acinetobacter baumannii* (Towner, 2009). Essa espécie é uma importante causadora de infecções nosocomiais com alta morbidade e mortalidade, sendo o primeiro patógeno descrito na lista de prioridades da OMS (Towner, 2009; van der Kolk *et al.*, 2019). *A. baumannii* é um patógeno oportunista de difícil tratamento pois possui a capacidade de expressar múltiplos mecanismos de resistência intrínsecos e adquiridos, como Beta-lactamases, bombas de efluxo multidrogas, enzimas modificadoras de aminoglicosídeos, defeitos na permeabilidade e alteração de sítios alvos, o que tornam o organismo frequentemente multirresistente a antibióticos (Endimiani *et al.*, 2011; Maboni *et al.*, 2020). Os carbapenêmicos têm sido a droga de escolha para tratar infecções causadas por fenótipos de *Acinetobacter* multirresistentes, porém vem aumentando o número de relatos de resistência a estes antimicrobianos (Maboni *et al.*, 2020; Towner, 2009).

Os principais problemas ocasionados por este patógeno ocorrem em pacientes críticos internados em unidades de terapia intensiva (UTIs), principalmente os que precisam de ventilação mecânica, pacientes com ferimentos ou queimaduras, além dos imunocomprometidos (Ewers *et al.*, 2017; Towner, 2009). Estudos mostram que *A. baumannii*

pode evoluir e se tornar um importante patógeno nosocomial também na medicina veterinária (van der Kolk *et al.*, 2019). Já há relatos que mostram essa espécie causando infecções em animais, principalmente animais de companhia como cães, gatos e equinos (Attili *et al.*, 2024).

Em animais de companhia *A. baumannii* causa principalmente infecções como pneumonia, infecções de trato urinário, celulite e sepse (Kimura *et al.*, 2018). Estudos mostram que as infecções em animais são normalmente adquiridas em hospitais veterinários e que a maioria dos animais acometidos apresentam doenças de base e fatores de risco que poderiam favorecer infecções oportunistas (Endimiani *et al.*, 2011).

2.2.2 O gênero *Enterobacter*

Descrito pela primeira vez em 1960, o gênero *Enterobacter* é formado por 22 espécies. São bacilos Gram-negativos anaeróbios facultativos, móveis e pertencem a família *Enterobacteriaceae* (Davin-Regli; Pagès, 2015). Essas bactérias são encontradas no solo, água, efluentes além do trato intestinal de mamíferos (Harada *et al.*, 2017). Dentro do gênero *Enterobacter* existe um complexo chamado de Complexo *Enterobacter cloacae* composto pelas espécies: *E. cloacae*, *Enterobacter asburiae*, *Enterobacter hormaechei*, *Enterobacter kobei*, *Enterobacter ludwigii*, *Enterobacter mori* e *Enterobacter nimipressuralis*. Estas espécies estão agrupadas devido a sua similaridade genética. As espécies mais importantes clinicamente, por estarem associadas a infecções nosocomiais, são *E. cloacae*, *E. hormaechei* e *Enterobacter aerogenes* (Davin-Regli; Pagès, 2015; Mezzatesta; Gona; Stefani, 2012).

No ambiente hospitalar humano, acometem principalmente pacientes imunocomprometidos, neonatos, pacientes com diabetes mellitus, pacientes com politraumatismos e queimaduras (Davin-Regli; Lavigne; Pagès, 2019). As principais fontes de infecção em UTIs são os procedimentos de cateterismo e intubação, sendo mais predispostos pacientes com média a longa duração de hospitalização (Davin-Regli; Lavigne; Pagès, 2019). O gênero *Enterobacter* é intrinsecamente resistente a ampicilina, amoxicilina, cefalosporinas de primeira geração e cefoxitina, sendo as opções de tratamento mais eficazes as cefalosporinas de quarta geração e os carbapenêmicos, porém também já há relatos de resistência a esses compostos (Davin-Regli; Lavigne; Pagès, 2019). Em animais de companhia, a espécie *E. cloacae* é eventualmente associada a infecções do trato urinário, infecções de feridas, pneumonias, otites externas, peritonite e dermatite (Harada *et al.*, 2017).

2.2.3 O gênero *Klebsiella*

O gênero *Klebsiella* é composto por bactérias Gram-negativas, não móveis, anaeróbias facultativas, fermentadoras de lactose (Ribeiro *et al.*, 2022). São o segundo grupo mais comum da família *Enterobacteriaceae*, sendo encontradas principalmente no solo, água, efluentes; também fazem parte da microbiota entérica, da pele e da cavidade oral de humanos e animais (Lee *et al.*, 2021; Ribeiro *et al.*, 2022). Esses microrganismos possuem grande capacidade de disseminação no ambiente hospitalar, colonizando equipamentos médicos e hemoderivados, causando surtos nosocomiais (Giliazeva *et al.*, 2024; Podschun; Ullmann, 1998).

As espécies de *Klebsiella* são patógenos oportunistas e apresentam um amplo conjunto de mecanismos de virulência como antígenos capsulares, adesinas, sistemas de aquisição de ferro e resistência sérica, além da resistência aos antimicrobianos convencionais (Ribeiro *et al.*, 2022; Singh; Cariappa; Kaur, 2016). As enterobactérias produtoras de ESBL (Beta- Lactamase de espectro estendido) são frequentemente multirresistentes tornando-as grandes desafios terapêuticos, sendo que cepas de *K. pneumoniae* produtoras de ESBL/carbapenemases são relatadas em todo o mundo (Marques *et al.*, 2019).

A espécie mais importante em casos de infecções em humanos é *K. pneumoniae*, que causa surtos nosocomiais principalmente em recém nascidos, idosos e imunocomprometidos, resultando em casos de broncopneumonia, infecções do trato urinário e sepse (Ribeiro *et al.*, 2022; Singh; Cariappa; Kaur, 2016). Em animais, estudos mostram que *K. pneumoniae* é responsável principalmente por infecções como distúrbios urinários, pneumonias, mastite clínica, septicemia e poliartrite (Marques *et al.*, 2019; Ribeiro *et al.*, 2022; Sebola *et al.*, 2023). Outra espécie que também vem se tornando importante nas infecções nosocomiais é *Klebsiella oxytoca* (Singh; Cariappa; Kaur, 2016).

2.2.4 O gênero *Pseudomonas*

O gênero *Pseudomonas* engloba mais de 200 espécies, encontradas principalmente na água. Essas bactérias também são encontradas no solo, em humanos e animais (De Melo *et al.*, 2019; Lupo; Haenni; Madec, 2018; Yukawa *et al.*, 2017). A principal espécie do grupo é *Pseudomonas aeruginosa*, que em humanos causa problemas principalmente em pacientes com fibrose cística e em pacientes com queimaduras (Lupo; Haenni; Madec, 2018; Moradali; Ghods;

Rehm, 2017). Em animais, este patógeno é um importante causador de otites externas e médias, piodermites e infecções do trato urinário em cães e gatos; em éguas causa problemas como endometrite e em animais de produção leiteira, é importante em casos de mastite (De Melo *et al.*, 2019; Yukawa *et al.*, 2017).

P. aeruginosa é uma grande formadora de biofilme, o que permite a sua persistência em diversos ambientes (Kerr; Snelling, 2009). Além disso, essa bactéria também é intrinsecamente resistente a vários antibióticos, como as aminopenicilinas, cefalosporinas, tetraciclina (Morris; Cole, 2023). Também há relatos de resistência adquirida a aminoglicosídeos, cefalosporinas, fluoroquinolonas e carbapenêmicos (Moradali; Ghods; Rehm, 2017; Morris; Cole, 2023).

P. aeruginosa resistente a carbapenêmicos foi incluída na lista da OMS no grupo de patógenos de prioridade alta para a produção de novos antibióticos (OMS., 2024). Um estudo realizado por Fernandes *et al.*, (2018) relatou o caso de um cão infectado com isolados de *P. aeruginosa* produtora de carbapenemase. A infecção ocorreu devido ao contato do animal com seu proprietário, que contraiu o patógeno em ambiente hospitalar e após a alta contaminou o ambiente doméstico. Este relato traz uma importante evidência da transmissão desse patógeno entre humanos e animais.

2.3 IMPORTÂNCIA DOS EFLUENTES NA DISSEMINAÇÃO DA RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

Assim como os hospitais humanos, os hospitais veterinários representam ambientes críticos para o desenvolvimento e propagação de bactérias resistentes. Nessas instalações, há intenso uso de medicamentos, além do constante trânsito de pessoas e animais (Khan *et al.*, 2021; Stull; Weese, 2015). Dessa forma, as bactérias resistentes podem deixar esse ambiente tanto pelos pacientes colonizados quanto pelas redes de efluentes, contaminando assim o ambiente externo (Hocquet; Muller; Bertrand, 2016).

Os efluentes hospitalares, são importantes *hotspots* para a disseminação da resistência a antibióticos devido à presença de elevadas cargas de microrganismos, tanto ambientais quanto patogênicos. Também estão presentes nos efluentes resíduos farmacêuticos, compostos químicos e antibióticos, que mesmo em baixas concentrações podem induzir respostas

genéticas levando a adaptações na população microbiana (Lucas *et al.*, 2016; Osińska *et al.*, 2019; Sabri *et al.*, 2020). Além disso, esse ambiente apresenta uma grande quantidade de matéria orgânica, o que favorece a sobrevivência e a multiplicação das bactérias (Osińska *et al.*, 2019).

Grandes quantidades de antimicrobianos acabam sendo descartadas nos efluentes, exercendo pressão seletiva sobre o microbioma presente nestes ambientes e favorecendo a transferência horizontal de genes de resistência intraespécies e interespécies, onde bactérias não-patogênicas podem servir de reservatórios de genes de resistência (Hocquet; Muller; Bertrand, 2016; Khan *et al.*, 2021). A transferência horizontal de genes pode ocorrer por meio de três vias: transformação via plasmídeos/ DNA cromossômico; transdução por bacteriófagos; e conjugação através de integrons, plasmídeos e transposons (Li *et al.*, 2022).

Em um estudo realizado no Rio de Janeiro, por Chagas *et al.* (2011), os principais isolados encontrados em efluentes hospitalares foram *K. pneumoniae*, *E. cloacae* e *Escherichia coli*. Em outra pesquisa, realizada por Sakkas *et al.* (2019) destacaram que os isolados mais comuns produtores de carbapenemases encontrados em efluentes são *E. coli* e *K. pneumoniae*. Picão *et al.* (2013) mostraram que em amostras de efluentes hospitalares de São Paulo, cultivadas sobre pressão seletiva de Imipinem, as famílias mais comumente encontradas foram *Enterobacteriaceae* (70,6%), *Aeromonadaceae* (10,6%), já *Moraxellaceae* e *Pseudomonadaceae* foram isoladas com menor frequência.

Além disso, diversas pesquisas demonstram que os sistemas tradicionais empregados nas estações de tratamento não são eficazes na decomposição de compostos antimicrobianos, devido ao fato de não serem projetados com esse objetivo, a principal função desses sistemas de tratamentos é a degradação de matéria orgânica (Chagas *et al.*, 2011; Verlicchi; Al Aukidy; Zambello, 2012). Dessa forma, é necessário aprimorar a tecnologia de tratamento de águas residuais, com sistemas que atuem na decomposição de compostos antimicrobianos, bactérias e genes de resistência. Além disso evitar o uso inadequado de antibióticos é essencial para combater a ameaça do aumento de bactérias resistentes a antibióticos e genes de resistência a antibióticos a partir destes ambientes de efluentes (Li *et al.*, 2022).

2.4 HOSPITAL DE CLÍNICAS VETERINÁRIAS DA UFRGS

O Hospital de Clínicas Veterinárias da UFRGS foi fundado em 14 de maio de 1956 e atualmente realiza cerca de 20.000 atendimentos por ano. Possui diversas especialidades atendendo tanto pequenos animais, como cães e gatos, quanto grandes animais e animais silvestres. O HCV é um órgão auxiliar da Faculdade de Veterinária da UFRGS, oferecendo assim suporte às aulas práticas, disponibiliza estágios curriculares para alunos de graduação, participa de projetos de pesquisa em níveis de graduação e pós-graduação, além disso também fornece serviços médico-veterinários à comunidade em geral (Lopes, J.D.M., 2018; HCV UFRGS 2024).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar amostras de efluentes de um hospital veterinário a fim de identificar a presença de bactérias Gram-negativas resistentes a carbapenêmicos além de avaliar se o sistema de tratamento de efluentes do hospital veterinário possui influência na remoção desses patógenos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Coletar amostras, ao longo do tempo, de efluente hospitalar veterinário, em dois pontos, antes e após o tratamento;
- Identificar os gêneros bacterianos Gram-negativos resistentes a carbapenêmicos neste ambiente;
- Avaliar o perfil de susceptibilidade ao Meropenem nas cepas bacterianas isoladas.

7 CONCLUSÃO

Neste estudo, as principais bactérias resistentes a carbapenêmicos identificadas no efluente do HCV da UFRGS foram espécies de relevância clínica, como *Pseudomonas* spp. e *Acinetobacter* spp., além da presença de *Stenotrophomonas* spp., que possui resistência intrínseca a carbapenêmicos. Os resultados da concentração inibitória mínima indicaram que 85,7% dos isolados de *Acinetobacter* spp. apresentaram resistência a carbapenêmicos, enquanto nos isolados de *Pseudomonas* spp., a resistência encontrada foi de 37,5%.

Este trabalho também evidenciou que o sistema de tratamento de efluentes do HCV parece não possuir um impacto significativo na degradação de bactérias Gram-negativas resistentes a carbapenêmicos. Dessa forma, são necessárias mais pesquisas em efluentes de hospitais veterinários, a fim de possibilitar comparações entre os efluentes de hospitais humanos e veterinários, e implementar nesses ambientes sistemas de tratamento mais eficazes, para evitar a liberação e disseminação desses patógenos resistentes a antimicrobianos para o meio ambiente.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, Sílvia F. M. In: ANDRADE, Sílvia F. (org.). **Manual de Terapêutica Veterinária - Consulta Rápida**. 2017. ed. Rio de Janeiro: Editora Roca, 2017. v. 1, p. 155.
- ATTILI, Anna-Rita *et al.* Evidence and antibiotic resistance profiles of clinical *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii* (ACB) and *non-ACB complex* members in companion animals: A 2020–2022 retrospective study. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, [s. l.], v. 109, p. 102185, 2024.
- BARBU, Ilda Czobor *et al.* Antimicrobial Resistance in Romania: Updates on Gram-Negative ESCAPE Pathogens in the Clinical, Veterinary, and Aquatic Sectors. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 24, n. 9, p. 7892, 2023.
- BrCAST-EUCAST. Tabelas de pontos de corte para interpretação de CIMs e diâmetros de halos. **Comitê Brasileiro de Testes de Sensibilidade aos Antimicrobianos**, <http://www.brcast.org.br>, 2024.
- BREIJYEH, Zeinab; JUBEH, Buthaina; KARAMAN, Rafik. Resistance of Gram-Negative Bacteria to Current Antibacterial Agents and Approaches to Resolve It. **Molecules**, [s. l.], v. 25, n. 6, p. 1340, 2020.
- BROOKE, Joanna S. *Stenotrophomonas maltophilia*: an Emerging Global Opportunistic Pathogen. **Clinical Microbiology Reviews**, [s. l.], v. 25, n. 1, p. 2–41, 2012.
- CHAGAS, T.P.G. *et al.* Multiresistance, beta-lactamase-encoding genes and bacterial diversity in hospital wastewater in Rio de Janeiro, Brazil. **Journal of Applied Microbiology**, [s. l.], v. 111, n. 3, p. 572–581, 2011.
- COLLIGNON, Peter J.; MCEWEN, Scott A. One Health—Its Importance in Helping to Better Control Antimicrobial Resistance. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, [s. l.], v. 4, n. 1, p. 22, 2019.
- DAVIN-REGLI, Anne; LAVIGNE, Jean-Philippe; PAGÈS, Jean-Marie. *Enterobacter* spp.: Update on Taxonomy, Clinical Aspects, and Emerging Antimicrobial Resistance. **Clinical Microbiology Reviews**, [s. l.], v. 32, n. 4, 2019.
- DAVIN-REGLI, Anne; PAGÈS, Jean-Marie. *Enterobacter aerogenes* and *Enterobacter cloacae*; versatile bacterial pathogens confronting antibiotic treatment. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], v. 6, 2015.
- DE MELO, Anna Cristhina Carmine *et al.* Characterization of a bacteriophage with broad host range against strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from domestic animals. **BMC Microbiology**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 134, 2019.
- ENDIMIANI, Andrea *et al.* *Acinetobacter baumannii* isolates from pets and horses in Switzerland: molecular characterization and clinical data. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [s. l.], v. 66, n. 10, p. 2248–2254, 2011.
- EWERS, Christa *et al.* OXA-23 and IS Aba1 –OXA-66 class D β -lactamases in *Acinetobacter baumannii* isolates from companion animals. **International Journal of Antimicrobial Agents**, [s. l.], v. 49, n. 1, p. 37–44, 2017.

FERNANDES, Miriam R. *et al.* Zoonthroponotic Transmission of Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, [s. l.], v. 24, n. 6, p. 1160–1162, 2018.

GALES, Ana C. *et al.* Comparação das atividades antimicrobianas de meropenem e imipenem/cilastatina: o laboratório necessita testar rotineiramente os dois antimicrobianos? **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [s. l.], v. 38, n. 1, p. 13–20, 2002.

GENTILINI, Fabio *et al.* Hospitalized Pets as a Source of Carbapenem-Resistance. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], v. 9, 2018.

GIACON, Mariana Muller. Estudo dos fatores de risco e avaliação do sistema de controle de infecção hospitalar do Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2018. 32 f. **Trabalho de Conclusão de Curso – Faculdade de Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul**, Porto alegre, 2018.

GILIAZEVA, Adeliia *et al.* Adhesion of *Klebsiella oxytoca* to bladder or lung epithelial cells is promoted by the presence of other opportunistic pathogens. **Microbial Pathogenesis**, [s. l.], v. 190, p. 106642, 2024.

HARADA, Kazuki *et al.* Phenotypic and molecular characterization of antimicrobial resistance in *Enterobacter* spp. isolates from companion animals in Japan. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 12, n. 3, p. e0174178, 2017.

HCV UFRGS- **Hospital de Clínicas Veterinárias**. Disponível em: <<https://www.ufrgs.br/hcv/o-hcv/>>. Acesso em: 10/11/2024.

HEMBACH, Norman *et al.* Dissemination prevention of antibiotic resistant and facultative pathogenic bacteria by ultrafiltration and ozone treatment at an urban wastewater treatment plant. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 12843, 2019.

HOCQUET, D.; MULLER, A.; BERTRAND, X. What happens in hospitals does not stay in hospitals: antibiotic-resistant bacteria in hospital wastewater systems. **Journal of Hospital Infection**, [s. l.], v. 93, n. 4, p. 395–402, 2016.

KAUR, Rajwinder; YADAV, Bhoomika; TYAGI, R.D. Microbiology of hospital wastewater. **Current Developments in Biotechnology and Bioengineering**, [s. l.], p. 103–148, 2020.

KERR, K.G.; SNELLING, A.M. *Pseudomonas aeruginosa*: a formidable and ever-present adversary. **Journal of Hospital Infection**, [s. l.], v. 73, n. 4, p. 338–344, 2009.

KHAN, Muhammad Tariq *et al.* Hospital wastewater as a source of environmental contamination: An overview of management practices, environmental risks, and treatment processes. **Journal of Water Process Engineering**, [s. l.], v. 41, p. 101990, 2021.

KIMURA, Yui *et al.* Species distribution, virulence factors and antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. isolates from dogs and cats: a preliminary study. **Microbiology and Immunology**, [s. l.], v. 62, n. 7, p. 462–466, 2018.

LEE, Dan *et al.* Prevalence and antimicrobial resistance of *Klebsiella* species isolated from clinically ill companion animals. **Journal of Veterinary Science**, [s. l.], v. 22, n. 2, 2021.

LI, Shengnan *et al.* Antibiotic resistant bacteria and genes in wastewater treatment plants: From occurrence to treatment strategies. **Science of The Total Environment**, [s. l.], v. 838, p. 156544, 2022.

- LOBANOVSKA, Mariya; PILLA, Giulia. Penicillin's Discovery and Antibiotic Resistance: Lessons for the Future? **The Yale journal of biology and medicine**, [s. l.], v. 90, n. 1, p. 135–145, 2017.
- Hospital de Clínicas Veterinárias. Handle.net, 2018. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10183/126005>> Data de acesso: 07/10/2024
- LUCAS, D. *et al.* Fungal treatment for the removal of antibiotics and antibiotic resistance genes in veterinary hospital wastewater. **Chemosphere**, [s. l.], v. 152, p. 301–308, 2016.
- LUPO, Agnese; HAENNI, Marisa; MADEC, Jean-Yves. Antimicrobial Resistance in *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas* spp. **Microbiology Spectrum**, [s. l.], v. 6, n. 3, 2018.
- MABONI, Grazieli *et al.* Antimicrobial resistance patterns of *Acinetobacter* spp. of animal origin reveal high rate of multidrug resistance. **Veterinary Microbiology**, [s. l.], v. 245, p. 108702, 2020.
- MAPA, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Guia de Uso Racional de antimicrobianos para cães e gatos**. Brasília: [s. n.], v. 1, 2022.
- MARQUES, Cátia *et al.* Evidence of Sharing of *Klebsiella pneumoniae* Strains between Healthy Companion Animals and Cohabiting Humans. **Journal of Clinical Microbiology**, [s. l.], v. 57, n. 6, 2019.
- MARQUES, Cátia *et al.* *Klebsiella pneumoniae* causing urinary tract infections in companion animals and humans: population structure, antimicrobial resistance and virulence genes. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [s. l.], v. 74, n. 3, p. 594–602, 2019.
- MEHRAD, Borna *et al.* Antimicrobial Resistance in Hospital-Acquired Gram-Negative Bacterial Infections. **Chest**, [s. l.], v. 147, n. 5, p. 1413–1421, 2015.
- MEZZATESTA, Maria Lina; GONA, Floriana; STEFANI, Stefania. *Enterobacter cloacae* complex: clinical impact and emerging antibiotic resistance. **Future Microbiology**, [s. l.], v. 7, n. 7, p. 887–902, 2012.
- MILLER, William R.; ARIAS, Cesar A. ESKAPE pathogens: antimicrobial resistance, epidemiology, clinical impact and therapeutics. **Nature Reviews Microbiology**, [s. l.], 2024.
- MORADALI, M. Fata; GHODS, Shirin; REHM, Bernd H. A. *Pseudomonas aeruginosa* Lifestyle: A Paradigm for Adaptation, Survival, and Persistence. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, [s. l.], v. 7, 2017.
- MORRIS, Daniel O.; COLE, Stephen D. The epidemiology of antimicrobial resistance and transmission of cutaneous bacterial pathogens in domestic animals. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, [s. l.], p. 1–8, 2023.
- MURRAY, Christopher J L *et al.* Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. **The Lancet**, [s. l.], v. 399, n. 10325, p. 629–655, 2022.
- NICOLAU, David P. Carbapenems: a potent class of antibiotics. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 23–37, 2008.
- NOCERA, Francesca Paola *et al.* Detection of a novel clone of *Acinetobacter baumannii* isolated from a dog with otitis externa. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, [s. l.], v. 70, p. 101471, 2020.

OMS. WHO. **Antimicrobial resistance**. 2023. Disponível em:

<<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>>. Data de acesso: 20/05/2024

OMS. WHO. Bacterial Priority Pathogens List, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Geneva: **World Health Organization**; 2024.

OMS. WHO. Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis. Geneva: **World Health Organization**; 2017.

OSIŃSKA, Adriana *et al.* Quantitative Occurrence of Antibiotic Resistance Genes among Bacterial Populations from Wastewater Treatment Plants Using Activated Sludge. **Applied Sciences**, [s. l.], v. 9, n. 3, p. 387, 2019.

PALMA, Ernesto; TILOCCA, Bruno; RONCADA, Paola. Antimicrobial Resistance in Veterinary Medicine: An Overview. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 21, n. 6, p. 1914, 2020.

PAPP-WALLACE, Krisztina M. *et al.* Carbapenems: Past, Present, and Future. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [s. l.], v. 55, n. 11, p. 4943–4960, 2011.

PICÃO, Renata C. *et al.* The route of antimicrobial resistance from the hospital effluent to the environment: focus on the occurrence of KPC-producing *Aeromonas* spp. and *Enterobacteriaceae* in sewage. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, [s. l.], v. 76, n. 1, p. 80–85, 2013.

PODSCHUN, R.; ULLMANN, U. *Klebsiella* spp. as Nosocomial Pathogens: Epidemiology, Taxonomy, Typing Methods, and Pathogenicity Factors. **Clinical Microbiology Reviews**, [s. l.], v. 11, n. 4, p. 589–603, 1998.

RIBEIRO, Márcio Garcia *et al.* *Klebsiella*-induced infections in domestic species: a case-series study in 697 animals (1997–2019). **Brazilian Journal of Microbiology**, [s. l.], v. 53, n. 1, p. 455–464, 2022.

RYAN, Robert P. *et al.* The versatility and adaptation of bacteria from the genus *Stenotrophomonas*. **Nature Reviews Microbiology**, [s. l.], v. 7, n. 7, p. 514–525, 2009.

SABRI, N.A. *et al.* Prevalence of antibiotics and antibiotic resistance genes in a wastewater effluent-receiving river in the Netherlands. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 102245, 2020.

SAKKAS, Hercules *et al.* Antimicrobial Resistance in Bacterial Pathogens and Detection of Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* Isolates from Hospital Wastewater. **Antibiotics**, [s. l.], v. 8, n. 3, p. 85, 2019.

SANTAJIT, Sirijan; INDRAWATTANA, Nitaya. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. **BioMed Research International**, [s. l.], v. 2016, p. 1–8, 2016.

SEBOLA, Dikeledi C. *et al.* Antimicrobial resistance patterns of *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from dogs presented at a veterinary academic hospital in South Africa. **Veterinary World**, [s. l.], p. 1880–1888, 2023.

SELLERA, Fábio P.; DA SILVA, Luciano C. B. A.; LINCOPAN, Nilton. Rapid spread of critical priority carbapenemase-producing pathogens in companion animals: a One Health

challenge for a post-pandemic world. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [s. l.], v. 76, n. 9, p. 2225–2229, 2021.

SINGH, Lavan; CARIAPPA, M.P.; KAUR, Mandeep. *Klebsiella oxytoca*: An emerging pathogen?. **Medical Journal Armed Forces India**, [s. l.], v. 72, p. S59–S61, 2016.

SMITH, Alison *et al.* Usage patterns of carbapenem antimicrobials in dogs and cats at a veterinary tertiary care hospital. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, [s. l.], v. 33, n. 4, p. 1677–1685, 2019.

STULL, Jason W.; WEESE, J. Scott. Hospital-Associated Infections in Small Animal Practice. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, [s. l.], v. 45, n. 2, p. 217–233, 2015.

TOWNER, K.J. *Acinetobacter*: an old friend, but a new enemy. **Journal of Hospital Infection**, [s. l.], v. 73, n. 4, p. 355–363, 2009.

VAN DER KOLK, J.H. *et al.* *Acinetobacter* in veterinary medicine, with an emphasis on *Acinetobacter baumannii*. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, [s. l.], v. 16, p. 59–71, 2019.

VERCELLI, Cristina *et al.* Implications of Veterinary Medicine in the comprehension and stewardship of antimicrobial resistance phenomenon. From the origin till nowadays. **Veterinary and Animal Science**, [s. l.], v. 16, p. 100249, 2022.

VERLICCHI, P.; AL AUKIDY, M.; ZAMBELLO, E. Occurrence of pharmaceutical compounds in urban wastewater: Removal, mass load and environmental risk after a secondary treatment—A review. **Science of The Total Environment**, [s. l.], v. 429, p. 123–155, 2012.

WEESE, J. Scott *et al.* Antimicrobial Use Guidelines for Treatment of Urinary Tract Disease in Dogs and Cats: Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases. **Veterinary Medicine International**, [s. l.], v. 2011, p. 1–9, 2011.

YUKAWA, Shoichiro *et al.* Antimicrobial Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* Isolated from Dogs and Cats in Primary Veterinary Hospitals in Japan. **Japanese Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 70, n. 4, p. 461–463, 2017.

ZAGUI, Guilherme Sgobbi *et al.* Gram-negative bacteria carrying β -lactamase encoding genes in hospital and urban wastewater in Brazil. **Environmental Monitoring and Assessment**, [s. l.], v. 192, n. 6, p. 376, 2020.