

## A pesquisa agropecuária em resistência antimicrobiana e sua priorização

Paulo de Camargo Duarte<sup>1</sup>  
Petula Ponciano Nascimento<sup>2</sup>

### RESUMO

O desenvolvimento e a disseminação de micro-organismos resistentes aos antimicrobianos ameaçam todo o avanço no tratamento de infecções. Por essa razão, a Organização Mundial da Saúde (OMS) elencou a resistência aos antimicrobianos entre os 10 temas atuais mais relevantes para a saúde pública mundial. O objetivo deste trabalho foi fazer um diagnóstico da situação da pesquisa relacionada ao tema da resistência antimicrobiana (RAM) na Embrapa e contribuir para sua priorização. A ferramenta corporativa Quaesta foi utilizada para busca de projetos nos sistemas de registro da Embrapa a partir de 2007. Foram identificados 147 projetos relacionados ao tema. A Embrapa Suínos e Aves, a Embrapa Gado de Leite e a Embrapa Agroindústria Tropical foram as três líderes em número de projetos. Aproximadamente 78% dos projetos foram financiados exclusivamente pelo Sistema Embrapa de Gestão. Noventa por cento dos projetos enfocaram tópicos relacionados a animais, alimentos ou ambiente. As prioridades de pesquisa incluem desde temas relacionados à biologia molecular e à nanotecnologia, até aqueles associados à epidemiologia e à ecologia. Uma atuação coordenada da Empresa nessa temática poderá abrir novas vias para cooperação e financiamento nacionais e internacionais e propiciar um maior protagonismo da Embrapa na agenda global de pesquisa para a prevenção e o controle da resistência antimicrobiana.

**Termos para indexação:** antibióticos, bactérias resistentes, genes de resistência.

### The agricultural research on antimicrobial resistance and its prioritization

### ABSTRACT

The development and dissemination of antimicrobial resistant microorganisms threaten all the advancements in the treatment of infections. For this reason, the World Health Organization has ranked antimicrobial resistance (AMR) among the 10 most relevant current global public health issues. The objective of this work was to conduct a situational analysis of the research related to AMR at Embrapa and to contribute to its prioritization. The corporate tool Quaesta was used to search the databases of Embrapa projects from 2007 onwards. A total of 147 projects related to the topic were identified. The research centers Embrapa Swine and Poultry, Embrapa Dairy Cattle, and Embrapa Tropical Agroindustry were the three main leaders regarding number of projects. Approximately 78% of the projects were funded exclusively through the Embrapa Management System (SEG). Ninety percent of the projects focused on topics related to animals, food or the environment. The research priorities include fields from molecular biology and nanotechnology to epidemiology and ecology. A coordinated effort of the company in

<sup>1</sup> Médico-veterinário, epidemiologista, PhD em Epidemiologia, pesquisador A da Secretaria de Inteligência e Relações Estratégicas (SIRE) e Centro Nacional de Pesquisa de Solos (Embrapa Solos), Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (Embrapa), Rio de Janeiro, RJ. E-mail: p.duarte@embrapa.br

<sup>2</sup> Economista, Ph.D. em Políticas Públicas, Estratégia e Desenvolvimento, pesquisadora A da Secretaria de Inteligência e Relações Estratégicas (SIRE) e ex-chefe-geral do Centro Nacional de Pesquisa de Solos (Embrapa Solos), Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (Embrapa), Rio de Janeiro, RJ. E-mail: petula.nascimento@embrapa.br

### Ideias centrais

- A temática de resistência antimicrobiana (RAM) envolve saúde humana, saúde e produção animal, produção agrícola e agroindustrial, inocuidade dos alimentos e manejo e preservação ambiental.
- A pesquisa relacionada à RAM é, na sua maioria, financiada por recursos públicos e vem crescendo em número de projetos e recursos.
- As prioridades de pesquisa incluem tópicos que vão da nanotecnologia e biologia molecular à epidemiologia e ecologia.

Recebido em  
09/04/2021

Aprovado em  
16/04/2021

Publicado em  
18/10/2021



This article is published in Open Access under the Creative Commons Attribution licence, which allows use, distribution, and reproduction in any medium, without restrictions, as long as the original work is correctly cited.

this thematic area may open new pathways for national and international cooperation and funding and to put Embrapa in a better position in the leadership of the global research agenda for antimicrobial resistance prevention and control.

**Index terms:** antibiotics, resistant bacteria, resistance genes.

## INTRODUÇÃO

A resistência antimicrobiana (RAM) é a capacidade, inata ou adquirida, de micro-organismos – vírus, fungos, bactérias e protozoários – resistirem aos agentes destinados à sua eliminação ou inibição de crescimento, chamados de antimicrobianos (WHO, 2015). A produção de antimicrobianos e o desenvolvimento de RAM são fenômenos de ocorrência natural, parte da dinâmica das diversas microbiotas (Allen et al., 2010; Acar & Moulin, 2012). Entretanto, a descoberta e o uso disseminado dos antimicrobianos para o tratamento de infecções em humanos e animais aumentaram a pressão seletiva para o desenvolvimento de resistência em diferentes micro-organismos, criando, assim, um novo desafio para a saúde pública (Acar & Moulin, 2012). A disseminação de bactérias e outros micro-organismos patogênicos resistentes aos antimicrobianos ameaça todo o avanço científico no tratamento de infecções e, no limite extremo, pode levar o mundo de volta à era pré-antibióticos (Roses Periago, 2011; O’Neill, 2014). Por essa razão, a Organização Mundial da Saúde (OMS) elencou a RAM entre os 10 temas atuais mais relevantes para a saúde pública mundial (WHO, 2020). Anualmente, mais de 700 mil pessoas perecem no mundo em decorrência de infecções causadas por organismos resistentes aos antimicrobianos e prevê-se que esse número possa chegar a 10 milhões em 2050 (O’Neill, 2014).

A temática de RAM é bastante complexa, envolvendo aspectos da saúde humana, da saúde e produção animal, da produção agrícola e agroindustrial, da inocuidade dos alimentos e do gerenciamento e preservação ambiental (Acar & Moulin, 2012; O’Neill, 2016). Na agropecuária, os antimicrobianos são usados com os mais variados objetivos, incluindo: o tratamento preventivo ou de infecções estabelecidas, como na medicina humana (Rushton et al., 2014); como promotores de crescimento em animais de produção (Rushton et al., 2014); como prolongadores da vida útil de produtos alimentares (Motelica et al., 2020); e em processos agroindustriais, como, por exemplo, na produção de etanol (Basso et al., 2011). Estima-se que mais de 70% dos antimicrobianos usados no mundo sejam consumidos por animais de produção (Van Boeckel et al., 2019). Mais detalhadamente, no caso da resistência bacteriana aos antibióticos, em que se concentra grande parte das pesquisas, os genes implicados nos mecanismos de resistência são intercambiados intra e entre gêneros de bactérias patogênicas e comensais do homem, dos animais, dos alimentos e do ambiente (Acar & Moulin, 2012). Essa circulação de genes de resistência entre as diferentes microbiotas pode ter implicações profundas e diversas, que vão desde formas de monitoramento e vigilância para prevenção e controle da disseminação da RAM, até alterações nas funções ecossistêmicas da microbiota ambiental, com possíveis impactos na sustentabilidade dos sistemas agropecuários (Acar & Moulin, 2012; Singer et al., 2016).

Reconhecendo a importância e a complexidade do tema, a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO), a Organização Mundial da Saúde Animal (OIE) e a OMS propuseram-se a um esforço conjunto na sua abordagem, que passa, obrigatoriamente, por ações multissetoriais integradas, envolvendo os aspectos humano, animal, alimentar e ambiental dessa temática, numa perspectiva clássica do que se convencionou chamar de “saúde única (*one health*)”. (Memorandum..., 2018).

No Brasil, particularmente no setor agropecuário, a prioridade desse tema está refletida na instituição do Programa Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos na Agropecuária – o AgroPrevine –, pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (Brasil, 2017). Esse programa foi estabelecido para garantir a sustentabilidade e a implementação do Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Agropecuária 2018–2022 (PAN-BR AGRO), que, por sua vez, é parte do Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Saúde Única 2018–2022 (PAN-BR)

do Ministério da Saúde (Brasil, 2018a, 2018b). Alinhados às diretrizes internacionais, esses planos têm como objetivos estratégicos: aumentar a conscientização e o entendimento sobre a resistência antimicrobiana; fortalecer a geração de conhecimento por meio da pesquisa e da vigilância; fomentar medidas de prevenção de infecções para reduzir sua incidência; promover o uso racional dos antimicrobianos visando à sua redução; e considerar modelos econômicos alternativos para o investimento sustentável (Brasil, 2018a, 2018b).

A Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (Embrapa), como empresa pública de pesquisa agropecuária vinculada ao Mapa, está numa posição estratégica para contribuir significativamente para o tema em geral e para os planos nacionais em específico, gerando conhecimento em várias áreas correlatas e contribuindo para a elaboração de políticas públicas eficientes e a avaliação do seu impacto.

O objetivo deste trabalho foi realizar um diagnóstico da situação da pesquisa relacionada ao tema de RAM na Embrapa e contribuir para sua priorização.

## METODOLOGIA

Este trabalho foi realizado por meio da busca de projetos potencialmente relacionados ao tema de RAM nas bases de projetos da Empresa, seguida da análise descritiva quantitativa e qualitativa, quanto ao enfoque do conjunto de projetos identificados.

Para a realização da busca, foi utilizada a ferramenta corporativa Quaesta, desenvolvida pela Secretaria de Pesquisa e Desenvolvimento (SPD) da Embrapa, disponível somente para acesso interno dos funcionários da Empresa (Embrapa, 2021). O Quaesta é uma ferramenta computacional de busca textual nas bases de projetos: Modelo Circular, Sistema Embrapa de Planejamento (SEP), Sistema de Informação Gerencial da Embrapa (Siger) e Sistema Embrapa de Gestão (SEG). Essas bases, em conjunto, são chamadas de base histórica e contêm informações sobre projetos iniciados entre 1971 e 2006. E também na base de projetos Ideare, chamada de base atual, que contém informações sobre projetos iniciados a partir de 2007. Os termos de busca indicados pelo usuário são pesquisados nessas bases, nos seguintes campos de texto disponíveis para cada projeto: título, sigla, resumo, objetivo geral, caracterização do problema, impacto potencial, justificativa, contextualização, objetivos específicos, palavras-chave, títulos dos resultados, descrições dos resultados, títulos dos planos de ação, descrições dos planos de ação, títulos das atividades, descrições das atividades, nome do líder do projeto, nome dos responsáveis por planos de ação e atividades e unidade líder do projeto. A base histórica contém um total de 11.598 projetos, enquanto a base atual continha, até 27 de outubro de 2020, data da realização da busca definitiva, um total de 6.048 projetos, perfazendo, portanto, 17.646 projetos disponíveis para consulta até aquela mesma data.

Após uma exploração preliminar com diferentes termos e operadores de busca e tendo como objetivo maximizar a inclusão de projetos potencialmente relevantes ao tema de RAM, foi realizada uma única busca definitiva com os termos e operadores apresentados abaixo, acrescentando a opção que o sistema oferece para inclusão de projetos com termos relacionados.

Termos e operadores utilizados na busca:

“Antimicrobianos” OR “Resistência a antimicrobianos” OR (“Resistência” AND “Antimicrobianos”) OR (“Resistência” AND “Antibióticos”)

O Quaesta permite ao usuário baixar os resultados da busca em planilhas predeterminadas e individualizadas no formato Microsoft (MS) Excel para diferentes grupos de variáveis. Foi, então, solicitada e fornecida pela Gerência de Informação Científica e Tecnológica da SPD da Empresa uma única planilha com todas as variáveis disponíveis no Quaesta para o resultado da busca definitiva. Os dados recebidos foram extraídos da planilha original e reorganizados numa outra planilha, também em formato MS Excel, para a condução das análises.

O resultado da busca foi preliminarmente avaliado quanto ao número de projetos recuperados por base; quanto à presença de duplicações; e em relação à sua conexão mínima com o tema de RAM, baseada no título de cada projeto e, se necessário, nos outros campos de texto disponíveis. Tendo em vista que foram recuperados apenas 39 projetos, entre os 11.598 disponíveis na base histórica, e que, em comparação, foram recuperados 259 projetos, entre os 6.048 disponíveis na base atual, optou-se por considerar para as análises subsequentes apenas os projetos identificados nesta última base. Entre esses, foram identificados e excluídos 76 projetos duplicados e outros 36, para os quais não se estabeleceu uma conexão mínima com o tema de RAM. Para as análises definitivas, restaram, portanto, 147 projetos.

Para as análises descritivas do conjunto de projetos, foram consideradas as seguintes variáveis existentes na base atual de projetos: estágio de execução (em execução ou concluídos), ano de início, duração, unidade de pesquisa implementadora, tipo de financiamento (exclusivamente SEG ou cofinanciados) e orçamento total. Dados dos orçamentos anuais totais do SEG foram fornecidos separadamente pelo SPD. Para a classificação e a análise dos projetos quanto ao enfoque, foi criada uma nova variável, chamada “foco”, contendo as categorias “animais”, “alimentos”, “ambiente”, “humanos”, “coleções” e “outros”, cujas definições são apresentadas na Tabela 1. Com base no título e, se necessário, no conteúdo dos outros campos disponíveis para consulta, os projetos foram classificados em uma dessas seis categorias. Foram apresentadas a distribuição do número de projetos por categoria das diferentes variáveis e algumas estatísticas básicas, quando relevantes. Também foi descrito o enfoque geral dos projetos em cada uma das categorias da variável “foco”. As análises foram realizadas utilizando-se o MS Excel para Mac versão 16.42.

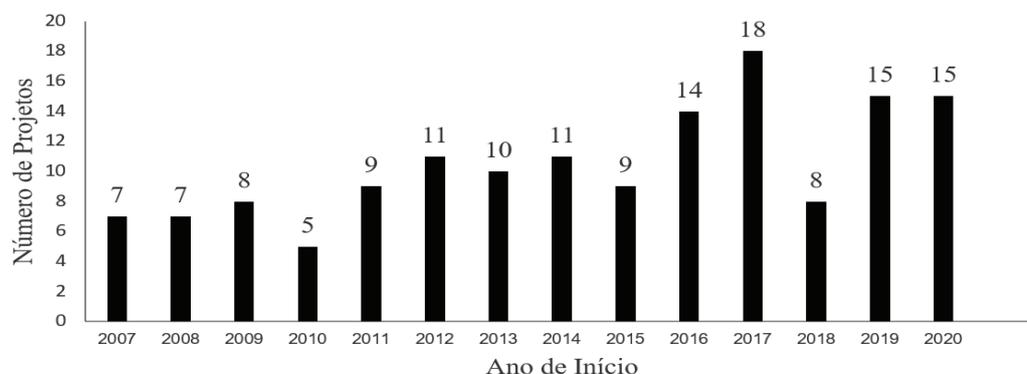
**Tabela 1.** Definições das categorias da variável “foco”, utilizada para a classificação dos projetos relacionados ao tema de resistência antimicrobiana na Embrapa, identificados na busca realizada em outubro de 2020, utilizando-se a ferramenta corporativa Quæsta.

Categoria	Definição
Animais	Projetos cujo enfoque principal era relacionado ao tratamento, diagnóstico, epidemiologia e/ou prevenção de enfermidades; à saúde animal, ligada ou não a sistemas de produção específicos; ou a qualquer outro tipo de uso de agentes antimicrobianos em uma ou mais espécies animais. Por exemplo, tratamento de mastites em animais produtores de leite, impactos do uso de antibióticos na produção animal, sistemas orgânicos de produção animal, etc.
Alimentos	Projetos cujo enfoque principal era relacionado à segurança, qualidade ou preservação de produtos agropecuários destinados à alimentação humana. Por exemplo, segurança do leite ou carne, aumento da vida útil de frutas, prevenção de perdas pós-colheita, etc.
Ambiente	Projetos cujo enfoque principal era relacionado à preservação ou uso de recursos naturais, a funções ecossistêmicas, ou à produção de energia. Por exemplo, uso e tratamento de dejetos, uso de micro-organismos para fixação de nitrogênio, etc.
Humanos	Projetos cujo enfoque principal era relacionado à saúde humana. Por exemplo, projetos que focaram em aspectos sociológicos ou na aplicação de conhecimento nas ciências médicas ou biomédicas, etc.
Coleções	Projetos cujo enfoque principal era a criação e/ou manutenção de coleções de micro-organismos.
Outros	Projetos cujo enfoque principal poderia ter aspectos de interesse ao tema, mas que não se encaixavam de forma clara em nenhuma das outras categorias. Por exemplo, alternativas tecnológicas ou biotecnológicas para o desenvolvimento de resistência a doenças em determinadas culturas, insumos microbiológicos para aumento de eficiência em plantas, desenvolvimento de novos produtos pesticidas, etc.

## RESULTADOS

Os 147 projetos considerados neste estudo representaram 2,4% (147/6.048) dos projetos disponíveis para consulta na base atual, na data de realização da busca definitiva. Aproximadamente 39% (57/147) estavam em execução e 61% (90/147) haviam sido concluídos. A mediana de duração dos projetos concluídos foi de 36 meses, sendo a mínima de 12 e a máxima de 72 meses. A distribuição temporal dos projetos por ano de início está apresentada na Figura 1. A mediana de número de projetos iniciados por ano na primeira metade do período pesquisado (2007–2013) foi de 8 projetos/ano, enquanto, para a segunda metade do período (2014–2020), foi de 14 projetos/ano. Para efeito de comparação, considerando o total de projetos constantes da base atual para o período pesquisado, as medianas de números de projetos iniciados por ano para a primeira e a segunda metade do período

foram 427 e 372 projetos/ano, respectivamente. Portanto, houve aproximadamente, uma razão de 1 projeto relacionado ao tema de RAM para cada 53 projetos iniciados ao ano entre 2007 e 2013 e 1 projeto relacionado ao tema de RAM para cada 27 projetos iniciados ao ano entre 2014 e 2020. A Tabela 2 apresenta a distribuição de projetos por Unidade Descentralizada (UD) de pesquisa implementadora. Ao todo, 32 das atuais 43 UD's (74%) apresentaram projetos relacionados ao tema de RAM no período pesquisado.



**Figura 1.** Número total de projetos relacionados ao tema de resistência antimicrobiana na Embrapa por ano de início dos projetos.

**Tabela 2.** Número total e porcentagem (valor aproximado) de projetos relacionados ao tema de resistência antimicrobiana na Embrapa por Unidade de Pesquisa (UD) implementadora. Os dados estão apresentados em ordem ascendente de total de projetos por UD.

UD	Total por UD	Porcentagem por UD
Embrapa Agrossilvipastoril	1	1
Embrapa Cerrados	1	1
Embrapa Gado de Corte	1	1
Embrapa Milho e Sorgo	1	1
Embrapa Pantanal	1	1
Embrapa Pecuária Sul	1	1
Embrapa Soja	1	1
Embrapa Amazônia Oriental	2	1
Embrapa Arroz e Feijão	2	1
Embrapa Café	2	1
Embrapa Clima Temperado	2	1
Embrapa Pesca e Aquicultura	2	1
Embrapa Agroenergia	3	2
Embrapa Florestas	3	2
Embrapa Mandioca e Fruticultura Tropical	3	2
Embrapa Rondônia	3	2
Embrapa Uva e Vinho	3	2
Embrapa Agrobiologia	4	3
Embrapa Amapá	4	3
Embrapa Hortaliças	4	3
Embrapa Meio Ambiente	4	3
Embrapa Instrumentação Agropecuária	5	3
Embrapa Tabuleiros Costeiros	5	3
Embrapa Agroindústria de Alimentos	6	4
Embrapa Amazônia Ocidental	7	5
Embrapa Caprinos	7	5
Embrapa Pecuária Sudeste	8	5
Embrapa Semiárido	8	5
Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnologia	10	7
Embrapa Agroindústria Tropical	11	7
Embrapa Gado de Leite	15	10
Embrapa Suínos e Aves	17	12
<b>Total geral</b>	<b>147</b>	<b>100</b>

Aproximadamente 78% (115/147) dos projetos foram financiados exclusivamente pelo Sistema Embrapa de Gestão (SEG), enquanto 22% (32/147) foram cofinanciados, na sua maioria, pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) ou pelas fundações estaduais de amparo à pesquisa. Um total de 106 projetos com início entre 2011 e 2020 tinha valores de orçamento disponíveis. Nesses projetos, foram investidos aproximadamente R\$ 50 milhões, sendo R\$ 32,7 milhões exclusivamente via SEG e R\$ 17,3 milhões em projetos cofinanciados, já incluindo a participação financeira dos cofinanciadores. A Tabela 3 apresenta o valor total anual dos projetos financiados exclusivamente via SEG em relação ao orçamento SEG anual total para o período indicado acima. Os anos com maior investimento percentual em projetos relevantes ao tema RAM foram 2013, 2014 e 2020, e, neste último ano, o valor percentual de investimento (9,6%) foi três vezes maior que o valor percentual médio (3,3%). O orçamento médio por projeto para esses 106 projetos foi de R\$ 352 mil.

**Tabela 3.** Total anual do orçamento dos projetos relacionados ao tema de resistência antimicrobiana na Embrapa financiados exclusivamente pelo Sistema Embrapa de Gestão (SEG) e porcentagem (valor aproximado) em relação ao orçamento anual do SEG. Os dados são relativos à 106 projetos com ano de início entre 2011 e 2020.

Ano de início	Total (R\$) do orçamento dos projetos – coluna A <sup>(1)</sup>	Total (R\$) do orçamento do SEG – coluna B <sup>(2)</sup>	Porcentagem (coluna A/coluna B)
2011	871.323	69.455.638,52	1,3
2012	1.801.897	95.694.206,04	1,9
2013	7.193.330	100.331.401,01	7,2
2014	5.917.606	118.900.769,87	5,0
2015	1.897.904	115.255.386,46	1,6
2016	3.445.958	123.820.633,26	2,8
2017	2.987.007	118.042.912,88	2,5
2018	76.015	106.177.240,91	0,1
2019	2.602.873	82.312.987,46	3,2
2020	5.926.667	61.623.931,25	9,6
Total	32.720.580	991.615.107,66	3,3

<sup>(1)</sup>Valores calculados com base nos orçamentos disponíveis para 106 projetos iniciados entre 2011 e 2020. <sup>(2)</sup>Dados fornecidos pela Secretaria de Pesquisa e Desenvolvimento (SPD) da Embrapa.

A classificação dos projetos quanto ao enfoque se encontra na Tabela 4. As categorias “animais”, “alimentos” e “ambiente” (em ordem decrescente) somaram 90% (132/147) dos projetos. Essa distribuição entre categorias se manteve, aproximadamente, entre projetos concluídos (91%) e em execução (88%), embora o número de projetos na categoria “outros” nos projetos em execução tenha sido o dobro (6) daqueles nessa mesma categoria, nos projetos concluídos (3).

**Tabela 4.** Número total e porcentagem (em ordem decrescente; valor aproximado) de projetos relacionados ao tema de resistência antimicrobiana na Embrapa que foram concluídos ou estavam em execução entre 2007 e 2020 por categoria de classificação.

Categoria	Projetos concluídos	Projetos em execução	Total de projetos	Porcentagem
Animais	33	24	57	39
Alimentos	29	16	45	31
Ambiente	20	10	30	20
Outros	3	6	9	6
Humanos	3	1	4	3
Coleções	2	0	2	1
Total	90	57	147	100

Na categoria “animais”, aproximadamente 56% dos projetos (32/57) foram ou estavam sendo conduzidos pela Embrapa Suínos e Aves (12), pela Embrapa Gado de Leite (10), pela Embrapa Pecuária Sudeste (6) e pela Embrapa Amazônia Oriental (4). Em suínos e aves, o enfoque dos projetos foi principalmente em aspectos de epidemiologia, diagnóstico, profilaxia e tratamento de doenças infecciosas bacterianas ou virais. Em suínos, três projetos chamaram particularmente a atenção por terem como foco direto o controle da RAM, avaliando o nível de uso de antimicrobianos, comparando granjas com e sem o uso de antimicrobianos na alimentação, estabelecendo estratégias de cooperação e comunicação e transferindo tecnologias para a produção de suínos sem o uso de antimicrobianos. Aspectos de epidemiologia, diagnóstico, tratamento e/ou prevenção da mastite bovina e em pequenos ruminantes foram tema recorrente em projetos que envolveram essas espécies, tendo alguns desses projetos explorado a nanotecnologia aplicada a esses campos de estudo. O uso de antimicrobianos, tratamentos e preventivos alternativos e estratégias de controle e prevenção de enfermidades infecciosas, incluindo pela alimentação, foram tópicos abordados nos projetos de aquicultura, que normalmente eram de escopo amplo, em que a sanidade de peixes ou camarões era apenas um dos componentes.

Na categoria “alimentos”, aproximadamente 51% (23/45) dos projetos foram ou estavam sendo conduzidos pela Embrapa Agroindústria Tropical (9), pela Embrapa Suínos e Aves (4), pela Embrapa Agroindústria dos Alimentos (4), pela Embrapa Mandioca e Fruticultura Tropical (3) e pela Embrapa Caprinos (3). O enfoque da maioria dos projetos nessa categoria foi a preservação pós-colheita de alimentos, principalmente frutas, pelo uso de embalagens ou revestimentos alternativos – com destaque para a aplicação da nanotecnologia – ou pela avaliação ou busca por princípios ativos naturais com atividade antimicrobiana. A identificação e a avaliação de bactérias com propriedades benéficas no leite ou em produtos lácteos, ou, então, de relevância nas enfermidades transmitidas pela carne de frango ou bovina, bem como a avaliação de tecnologias para processamento de frutas, carne, leite e pescado, também se destacaram. Outros tópicos relevantes abrangeram: boas práticas para melhorar a qualidade do leite, modernização do sistema de inspeção de carne suína e detecção e manejo de resíduos nos alimentos (drogas veterinárias e agrotóxicos).

Na categoria “ambiente”, aproximadamente 57% (17/30) dos projetos foram ou estavam sendo conduzidos pela Embrapa Meio Ambiente (4), pela Embrapa Agrobiologia (4), pela Embrapa Semiárido (3), pela Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnologia (3) e pela Embrapa Instrumentação Agropecuária (3). O enfoque da maioria dos projetos nessa categoria concentrou-se nos seguintes tópicos: na investigação de biofertilizantes (inoculantes); na investigação da produção e do uso de biogás; na biodiversidade microbiológica ambiental e prospecção de micro-organismos com uso potencial na agropecuária e no ambiente; e no manejo ambiental, com particular destaque para o manejo de resíduos ou de biomassa agropecuários e agroindustriais. Alguns projetos se dedicaram à recomposição de biomas e à identificação e avaliação de alternativas ao controle biológico ou de enfermidades específicas.

Dos quatro projetos classificados na categoria “humanos”, um enfocou a inclusão social e econômica de produtores de leite de base familiar (Embrapa Gado de Leite), um a bioprospecção de peptídeos de pele humana para o combate a infecções (Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnologia), um a produção e aplicações biomédicas da celulose bacteriana (Embrapa Agroindústria Tropical) e um o uso de simulador de digestão humana para avaliar prebióticos (Embrapa Agroindústria de Alimentos). Na categoria “coleções”, um projeto enfocou o estabelecimento de coleções de micro-organismos de interesse para a produção animal e o agronegócio do leite (Embrapa Gado de Leite), e o outro, a melhoria da estrutura, da informatização e da caracterização do acervo de micro-organismos de interesse agrícola (Embrapa Semiárido). Por fim, na categoria “outros”, o enfoque dos projetos foi o uso da genética e da biotecnologia aplicadas à resistência a enfermidades nas culturas da batata, do cacau, do cupuaçu e da soja; o controle biológico e de doenças nas culturas do alho, da cebola e da uva; e o uso de inoculantes na cultura do milho. A Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnologia e a Embrapa Hortaliças foram as principais líderes de projetos nessa categoria, que incluiu, também, projetos liderados pela Embrapa Milho e Sorgo, pela Embrapa Clima Temperado e pela Embrapa Uva e Vinho.

## DISCUSSÃO

Inicialmente, algumas limitações devem ser apontadas. Dada a amplitude da temática RAM e o objetivo do trabalho, os termos e os operadores utilizados na busca pelos projetos foram definidos de modo a incluir o maior número possível de registros, tendo em vista o amplo espectro de projetos potencialmente relevantes a essa temática. Essa estratégia, entretanto, diminuiu a especificidade da busca, que incluiu projetos que poderiam ser considerados de pouca relevância ao tema. Um número desconhecido de projetos conduzidos por pesquisadores e analistas da Empresa e financiados por fontes externas pode não ter sido capturado na busca – isso por não estarem registrados nos sistemas internos, em virtude das diferenças no fluxo de submissão, no financiamento e no acompanhamento de projetos cofinanciados por fontes externas. Em consequência, os resultados podem estar enviesados para mais ou para menos, a depender do número e do enfoque desses projetos.

Esse problema, provavelmente, tende a diminuir nos últimos anos do período de busca, tendo em vista a intensificação dos esforços e o aperfeiçoamento dos mecanismos institucionais para a inclusão desse tipo de projeto nos sistemas da Empresa, ao longo dos anos. A classificação dos projetos nas diferentes categorias de foco foi subjetiva e, portanto, passível de discussão sobre se um projeto seria mais bem alocado em uma ou outra categoria. No entanto, o número de projetos que poderiam ser considerados em uma eventual reclassificação não é alto o bastante a ponto de alterar significativamente a distribuição de projetos entre categorias e as inferências do trabalho.

A porcentagem de projetos (2,4%) recuperados na busca pareceu relativamente baixa em relação ao total de projetos disponíveis para consulta. Porém, não há um indicador preestabelecido de qual seria a taxa ideal de projetos nesse tema, em uma instituição com o escopo de pesquisa da Embrapa. Observou-se, no entanto, um aumento de 75% (de 8 para 14 projetos/ano) no número mediano de projetos iniciados por ano entre a primeira (2007–2013) e a segunda metade (2014–2020) do período investigado. Esse fato não ocorreu com o número mediano geral de projetos iniciados por ano entre os projetos da base atual para esses mesmos períodos. A título de comparação, uma busca por artigos revisados por pares para o período entre 2007 e 2020, utilizando termos e operadores similares aos utilizados neste trabalho, em inglês, no portal de periódicos da Coordenadoria de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Portal de Periódicos Capes, 2021), revelou um aumento de mais de 60% no número de artigos publicados entre a primeira e a segunda metade do período. Há, portanto, uma tendência de aumento do interesse mundial por essa temática, que parece estar sendo reproduzida na Embrapa.

A maioria dos projetos foi financiada com recursos do orçamento da própria Embrapa, e praticamente todos com recursos públicos, já que os cofinanciadores foram o CNPq ou as fundações estaduais de amparo à pesquisa. O percentual de recursos investidos pela Embrapa nessa temática também pareceu relativamente baixo, embora não se tenha uma estimativa de qual seria um ideal de investimento nesse tema em relação ao conjunto total de investimentos em projetos que atendam à missão da Empresa. No entanto, observou-se, para os dados disponíveis, que o investimento nessa temática praticamente triplicou em 2020 em relação à média, o que poderia indicar, novamente, uma tendência de aumento de atenção ao tema na Empresa. O interesse pela temática de RAM, em todo seu espectro, está em ascendência mundial e deverá, nos próximos anos, ser uma área crescente de investimento de recursos de pesquisa pelos financiadores públicos e privados. Portanto, há potencial para ampliar consideravelmente a captação de recursos externos para financiamento de projetos da Empresa nessa temática.

Correspondendo às expectativas, a Embrapa Suínos e Aves e a Embrapa Gado de Leite, cujos focos são em sistemas de produção animal relativamente mais intensivos e que demandam o uso frequente de antimicrobianos, lideraram o maior número de projetos. Nesses projetos, há, normalmente, uma indicação expressa da preocupação com o desenvolvimento de resistência antimicrobiana como justificativa para os estudos sobre epidemiologia e alternativas para o diagnóstico, a prevenção e o tratamento de enfermidades infecciosas. Chamou a atenção a Embrapa Agroindústria Tropical, que

ocupou o terceiro lugar em número de projetos identificados – isso porque a pesquisa em embalagens alternativas e/ou revestimentos com propriedades antimicrobianas para proteção e prolongamento da vida útil, principalmente de frutas, foi um tópico comum nos projetos liderados por essa UD. Tipicamente, nesses projetos, a atividade antimicrobiana foi ativamente buscada como um benefício à redução de perdas e, até onde se pôde verificar, os aspectos negativos ligados a uma eventual contribuição dessas tecnologias para o desenvolvimento de organismos resistentes não foram abordados. Há, portanto, uma oportunidade para linhas de pesquisa adicionais nesse tópico.

A Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnologia ficou em quarto lugar em número de projetos, correspondendo ao esperado, considerando a expertise em biologia molecular da Unidade e sua relevância para temas potencialmente relacionados à RAM. A Embrapa Amazônia Ocidental ficou em oitavo lugar, com projetos essencialmente voltados à produção e à sanidade aquícola, em que a temática de RAM é de extrema importância, por conta dos possíveis impactos ambientais relacionados ao uso de antimicrobianos.

A Embrapa Instrumentação Agropecuária, em razão das diferentes aplicações da nanotecnologia, posicionou-se em 11º lugar, à frente de UDs que, à primeira vista, teriam mais afinidade direta com o tema, como, por exemplo, a Embrapa Meio Ambiente (12º) ou a Embrapa Pesca e Aquicultura (21º). Isso mostra, por um lado, a diversidade de interesses e capacidades de pesquisa das UDs, e, por outro, o potencial para inovação, com engajamentos novos ou mais substanciais de outras Unidades nessa temática. É o caso, por exemplo, da Embrapa Solos, que não liderou projeto nessa área, embora tenha competência nacional para abordar a complexa temática de riscos ambientais envolvendo solo e água; disponha de um quadro multidisciplinar de pesquisadores com expertise relevante para o tema de RAM; e seja líder do portfólio de pesquisa em serviços ambientais da Empresa.

O fato de o enfoque principal da maioria dos projetos se concentrar nas categorias animal, alimentos e ambiente foi esperado, considerando a natureza do tema e a missão da Empresa. Sobre isso, pode-se especular que condiria com as propostas de vanguarda atuais de se abordar o tema de forma ampla e multidisciplinar. No entanto, um olhar mais detalhado não identificou uma conectividade entre projetos que pudesse demonstrar um esforço ativo substancial de coordenação, integração ou complementaridade. Em termos de projetos individuais, no entanto, observou-se, em alguns casos, a presença dessa abordagem holística e multidisciplinar, envolvendo, mais comumente, os aspectos animais (como o uso de antimicrobianos) e ambiental (como o manejo e impacto de dejetos e resíduos). Há oportunidades, portanto, para induzir uma maior integração e complementaridade entre projetos nessa temática e para fomentar colaborações com instituições de pesquisa em saúde humana, por exemplo, visando à inovação e à ampliação dos impactos da pesquisa da Empresa.

Em termos de priorização da pesquisa, a temática de RAM é campo fértil para uma ampla geração de conhecimento na intersecção de diversas disciplinas, desde a biologia molecular e a nanotecnologia, até a epidemiologia e a ecologia. Sem a pretensão de exaurir as possibilidades e com base nos posicionamentos internacionais sobre o tema e na literatura disponível, podem-se elencar alguns tópicos prioritários. As ciências “ômicas” (genômica, proteômica, transcriptômica), com destaque para a metagenômica, têm papel fundamental na identificação de genes de resistência e na compreensão dos aspectos funcionais da sua expressão genética, com aplicações que podem ir da contribuição ao desenvolvimento de novos produtos antimicrobianos, passando pelos estudos das diferentes microbiotas, até o seu uso como ferramenta em sistemas de vigilância sanitária alternativos (Peixoto et al., 2008; Bergholz et al., 2014; Quince et al., 2017; Santos et al., 2017; Xu, 2017).

Aqui cabe destacar a importância das coleções de micro-organismos existentes na Embrapa, seus potenciais de uso e a necessidade de fortalecer suas estruturas. A busca por novos princípios ativos para o tratamento de infecções e de vacinas e outros profiláticos para preveni-las são fundamentais tanto para o combate a infecções por organismos resistentes quanto para a redução do uso de antimicrobianos (WHO, 2015; O’Neill, 2016; No Time..., 2019).

Da mesma forma, o desenvolvimento de tecnologias para a preservação e o processamento de alimentos de origem animal e vegetal para consumo humano, buscando a sua inocuidade, tanto do

ponto de vista da ausência de resíduos químicos quanto de organismos resistentes, previne o desenvolvimento desses organismos, as infecções alimentares e induz a redução do uso de antimicrobianos (Bruno & Mackay, 2012; Ahmed et al., 2017; Jeevahan & Chandrasekaran, 2019; Motelica et al., 2020). Os níveis e o potencial de contaminação do solo e da água por resíduos de drogas antimicrobianas, organismos resistentes e/ou genes de resistência nos diversos sistemas produtivos, bem como seus impactos na microbiota e consequências ecossistêmicas, inclusive nos serviços ambientais prestados por essa microbiota, precisam ser mais bem entendidos (Brandt et al., 2015; Singer et al., 2016; Pruden et al., 2018; Amarasiri et al., 2020). Alternativas tecnológicas, que visem à redução dessas contaminações e/ou à inativação de organismos resistentes e genes de resistência no ambiente, também precisam ser desenvolvidas e avaliadas (Pruden et al., 2013; Ojemaye et al., 2020). Os fluxos dos organismos resistentes e dos genes de resistência entre as microbiotas humana, animal, ambiental e alimentar, em diferentes contextos e sistemas produtivos, devem ser estabelecidos, quantificados e modelados, visando ao desenho de intervenções eficientes (Costa et al., 2013; Singer et al., 2016; Niewiadomska et al., 2019). Da mesma forma, o entendimento dos fatores de risco para a disseminação da resistência antimicrobiana, o mapeamento de risco para identificação de *hotspots* e o desenho de sistemas eficientes de vigilância sanitária contribuem para a determinação dos pontos ótimos de intervenção para a prevenção e o controle da ocorrência e disseminação da RAM e o monitoramento da sua evolução (McEwen, 2012; Silley et al., 2012; Vikesland et al., 2017; Huijbers et al., 2019). O desenvolvimento e a avaliação de boas práticas de manejo animal e agrícola também contribuem para a prevenção de enfermidades e a redução do uso de antimicrobianos (Teale & Moulin, 2012).

## CONCLUSÕES

A resistência antimicrobiana tem impactos em diversas áreas, que abrangem a saúde e o bem-estar da população humana, a saúde e o bem-estar animal, a sustentabilidade dos sistemas agropecuários, as funções ecossistêmicas da microbiota ambiental, a qualidade da água, a inocuidade dos alimentos e o comércio internacional. Todos são temas de grande relevância nacional e internacional, em que o conhecimento científico é essencial para fundamentar a elaboração, a implementação, o acompanhamento e a avaliação de políticas públicas.

Em linha com as diretrizes internacionais, a necessidade de geração de conhecimento no tema RAM e a imprescindibilidade de uma abordagem ampla e integrada (“saúde única”) entre os setores de saúde humana, animal e ambiental já foram temas explicitamente incorporados aos planos nacionais de ação para seu controle e prevenção. Além disso, o conhecimento nessa área contribui também para o cumprimento de outros compromissos internacionais assumidos pelo Brasil no âmbito das organizações internacionais das quais é membro. Por exemplo, em relação ao tópico objetivos de desenvolvimento sustentável (ODS) da Organização das Nações Unidas, a pesquisa em RAM contribui com conhecimentos para a produção de alimentos seguros e de forma sustentável (ODS 2, 12 e 15) para assegurar uma vida saudável a todos (ODS 3). Na esfera das organizações internacionais definidoras dos padrões internacionais, como, por exemplo, a OIE para sanidade animal e o *Codex Alimentarius* para qualidade dos alimentos e produtos agropecuários, o conhecimento no tema é fundamental para subsidiar as discussões e o estabelecimento de padrões internacionais baseados em ciência.

Uma atuação ampliada, coordenada e sustentada da Embrapa na temática RAM poderá subsidiar e fortalecer as decisões técnicas no contexto dos planos de ação nacionais, criar novas oportunidades para cooperação e financiamento nacionais e internacionais de pesquisa e propiciar uma maior participação e liderança da Empresa no desenvolvimento de uma agenda global de pesquisa para a prevenção e o controle da resistência antimicrobiana.

## AGRADECIMENTOS

Ao dr. Luciano L. Nass, pesquisador da Embrapa Meio Ambiente, à dra. Jalusa Deon Kich, pesquisadora da Embrapa Suínos e Aves e à dra. Eliana Valéria Covolan Figueiredo, pesquisadora da Gerência de Relações Estratégicas Internacionais da Secretaria de Inteligência e Relações Estratégicas da Embrapa, pelos comentários feitos na versão inicial deste manuscrito. Ao dr. Juarez Barbosa Tomé Junior, pesquisador, e ao dr. Leandro Henrique Mendonça de Oliveira, analista, ambos da Gerência de Informação Científica e Tecnológica da Secretaria de Pesquisa e Desenvolvimento da Embrapa Sede, pelo fornecimento dos dados e pelos esclarecimentos pertinentes em relação a estes e à ferramenta Quaesta.

## REFERÊNCIAS

- ACAR, J.F.; MOULIN, G. Antimicrobial resistance: a complex issue. **Revue Scientifique et Technique (International Office of Epizootics)**, v.31, p.23-31, 2012. DOI: <https://doi.org/10.20506/rst.31.1.2098>.
- AHMED, I.; LIN, H.; ZOU, L.; BRODY, A.L.; LI, Z.; QAZI, I.M.; PAVASE, T.R.; LV, L. A comprehensive review on the application of active packaging technologies to muscle foods. **Food Control**, v.82, p.163-178, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2017.06.009>.
- ALLEN, H.K.; DONATO, J.J.; WANG, H.H.; CLOUD-HANSEN, K.A.; DAVIES, J.; HANDELSMAN, J. Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments. **Nature Reviews Microbiology**, v.8, p.251-259, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro2312>.
- AMARASIRI, M.; SANO, D.; SUZUKI, S. Understanding human health risks caused by antibiotic resistant bacteria (ARB) and antibiotic resistance genes (ARG) in water environments: current knowledge and questions to be answered. **Critical Reviews in Environmental Science and Technology**, v.50, p.2016-2059, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1080/10643389.2019.1692611>.
- BASSO, L.C.; BASSO, T.O.; ROCHA, S. N. Ethanol production in Brazil: the industrial process and its impact on yeast fermentation. In: BERNARDES, M.A. dos S. (Ed.). **Biofuel production: recent developments and prospects**. Rijeka: Intech Open, 2011. Chapter5, p.85-100. DOI: <https://doi.org/10.5772/17047>.
- BERGHOLZ, T.M.; MORENO SWITT, A.I.; WIEDMANN, M. Omics approaches in food safety: fulfilling the promise? **Trends in Microbiology**, v.22, p.275-281, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2014.01.006>.
- BRANDT, K.K.; AMÉZQUITA, A.; BACKHAUS, T.; BOXALL, A.; COORS, A.; HEBERER, T.; LAWRENCE, J.R.; LAZORCHAK, J.; SCHÖNFELD, J.; SNAPE, J.R.; ZHU, Y.-G.; TOPP, E. Ecotoxicological assessment of antibiotics: a call for improved consideration of microorganisms. **Environment International**, v.85, p.189-205, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.09.013>.
- BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa nº 41, de 23 de outubro de 2017. [Institui o Programa Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos na Agropecuária – AgroPrevine, no âmbito do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento]. **Diário Oficial da União**, 9 nov. 2017. Seção1, p.5. Disponível em: <[https://www.in.gov.br/materia/-/asset\\_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/19401380/do1-2017-11-09-instrucao-normativa-n-41-de-23-de-outubro-de-2017-19401312](https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/19401380/do1-2017-11-09-instrucao-normativa-n-41-de-23-de-outubro-de-2017-19401312)>. Acesso em: 6 abr. 2021.
- BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Plano de ação nacional de prevenção e controle da resistência aos antimicrobianos, no âmbito da agropecuária: PAN-BR AGRO: 2018 a 2022 Versão 1.0**. Brasília, 2018a. Disponível em: <<https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/resistencia-aos-antimicrobianos/pan-br-agro/PANBRAGROv.1.0maio2018.pdf>>. Acesso em: 6 abr. 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano de ação nacional de prevenção e controle da resistência aos antimicrobianos no âmbito da saúde única: 2018-2022: PAN-BR**. Brasília, 2018b. Disponível em: <<https://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/dezembro/20/af-pan-br-17dez18-20x28-csa.pdf>>. Acesso em: 6 abr. 2021.
- BRUNO, A.; MACKAY, V.C. Antimicrobial resistance and the activities of the Codex Alimentarius Commission. **Revue Scientifique et Technique (International Office of Epizootics)**, v.31, p.317-323, 2012. DOI: <https://doi.org/10.20506/rst.31.1.2122>.
- COSTA, P.M. da; LOUREIRO, L.; MATOS, A.J.F. Transfer of multidrug-resistant bacteria between intermingled ecological niches: the interface between humans, animals and the environment. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v.10, p.278-294, 2013. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph10010278>.
- EMBRAPA. Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária. **QUAESTA: Sobre o Quaesta**. Disponível em: <<https://sistemas.sede.embrapa.br/quaesta/index.php?v=42a4a465d4ffed0c448f1f6f0e0c6271#,%20p>>. Acesso em: 6 abr. 2021.
- HUIJBERS, P.M.C.; FLACH, C.-F.; LARSSON, D.G.J. A conceptual framework for the environmental surveillance of antibiotics and antibiotic resistance. **Environment International**, v.130, art.104880, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.05.074>.

- JEEVAHAN, J.; CHANDRASEKARAN, M. Nanoedible films for food packaging: a review. **Journal of Materials Science**, v.54, p.12290-12318, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10853-019-03742-y>.
- MCEWEN, S.A. Quantitative human health risk assessments of antimicrobial use in animals and selection of resistance: a review of publicly available reports. **Revue Scientifique et Technique (International Office of Epizootics)**, v.31, p.261-276, 2012. DOI: <https://doi.org/10.20506/rst.31.1.2116>.
- MEMORANDUM of understanding between the United Nations Food and Agriculture Organization and the World Organisation for Animal Health and the World Health Organization regarding cooperation to combat health risks at the animal-human-ecosystems interface in the context of the “one health” approach and including antimicrobial resistance. 2018. Disponível em: <https://www.who.int/zoonoses/MoU-Tripartite-May-2018.pdf>. Acesso em: 6 abr. 2021.
- MOTELICA, L.; FICAI, D.; FICAI, A.; OPREA, O.C.; KAYA, D.A.; ANDRONESCU, E. Biodegradable antimicrobial food packaging: trends and perspectives. **Foods**, v.9, art.1438, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods9101438>.
- NIEWIADOMSKA, A.M.; JAYABALASINGHAM, B.; SEIDMAN, J.C.; WILLEM, L.; GRENFELL, B.; SPIRO, D.; VIBOUD, C. Population-level mathematical modeling of antimicrobial resistance: a systematic review. **BMC Medicine**, v.17, art.81, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1314-9>.
- NO TIME to wait: securing the future from drug-resistant infections: report to the Secretary-General of the United Nations. 2019. Disponível em: [https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG\\_final\\_report\\_EN.pdf?ua=1](https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG_final_report_EN.pdf?ua=1). Acesso em: 6 abr. 2021.
- O'NEILL, J. **Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations**. 2014. Disponível em: [https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations\\_1.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf). Acesso em: 6 abr. 2021.
- O'NEILL, J. **Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations**. 2016. Disponível em: <https://apo.org.au/sites/default/files/resource-files/2016-05/apo-nid63983.pdf>. Acesso em: 6 abr. 2021.
- OJEMAYE, M.O.; ADEFISOYE, M.A.; OKOH, A.I. Nanotechnology as a viable alternative for the removal of antimicrobial resistance determinants from discharged municipal effluents and associated watersheds: a review. **Journal of Environmental Management**, v.275, art.111234, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2020.111234>.
- PEIXOTO, R.S.; ROSADO, A.S.; TAKETANI, R.G. Bioprospecção da diversidade microbiana cultivável e não cultivável. In: MELO, I.S. de; AZEVEDO, J.L. de (Ed.). **Microbiologia ambiental**. 2.ed. rev. e ampl. Jaguariúna: Embrapa Meio Ambiente, 2008. Cap.4, p.83-106. Disponível em: <http://www.alice.cnptia.embrapa.br/alice/handle/doc/15285>. Acesso em: 6 abr. 2021.
- PORTAL DE PERIÓDICOS CAPES. Disponível em: <https://www.periodicos.capes.gov.br/>. Acesso em: 6 abr. 2021.
- PRUDEN, A.; ALCALDE, R.E.; ALVAREZ, P.J.J.; ASHBOLT, N.; BISCHER, H.; CAPIRO, N.L.; CROSSETTE, E.; FRIGON, D.; GRIMES, K.; HAAS, C.N.; IKUMA, K.; KAPPELL, A.; LAPARA, T.; KIMBELL, L.; LI, M.; LI, X.; MCNAMARA, P.; SEO, Y.; SOBSEY, M.D.; SOZZI, E.; NAVAB-DANESHMAND, T.; RASKIN, L.; RIQUELME, M.V.; WIKESLAND, P.; WIGGINTON, K.; ZHOU, Z. An environmental science and engineering framework for combating antimicrobial resistance. **Environmental Engineering Science**, v.35, p.1005-1011, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1089/ees.2017.0520>.
- PRUDEN, A.; LARSSON, D.G.J.; AMÉZQUITA, A.; COLLIGNON, P.; BRANDT, K.K.; GRAHAM, D.W.; LAZORCHAK, J.M.; SUZUKI, S.; SILLEY, P.; SNAPE, J.R.; TOPP, E.; ZHANG, T.; ZHU, Y.-G. Management options for reducing the release of antibiotics and antibiotic resistance genes to the environment. **Environmental Health Perspectives**, v.121, p.878-885, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1289/ehp.1206446>.
- QUINCE, C.; WALKER, A.W.; SIMPSON, J.T.; LOMAN, N.J.; SEGATA, N. Shotgun metagenomics, from sampling to analysis. **Nature Biotechnology**, v.35, p.833-844, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1038/nbt.3935>.
- ROSES PERIAGO, M. Antimicrobial resistance: a risk factor for infectious diseases. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v.30, p.509-510, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1590/s1020-49892011001200001>.
- RUSHTON, J.; FERREIRA, J.P.; STÄRK, K.D.C. **Antimicrobial resistance: the use of antimicrobials in the livestock sector**. Paris: OECD, 2014. (OECD Food, Agriculture and Fisheries Papers, n.68). DOI: <https://doi.org/10.1787/5jxvl3dwwk3f0-en>.
- SANTOS, D.F.K. dos; ISTVAN, P.; QUIRINO, B.F.; KRUGER, R.H. Functional metagenomics as a tool for identification of new antibiotic resistance genes from natural environments. **Microbial Ecology**, v.73, p.479-491, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00248-016-0866-x>.
- SILLEY, P.; SIMJEE, S.; SCHWARZ, S. Surveillance and monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic consumption in humans and animals. **Revue Scientifique et Technique (International Office of Epizootics)**, v.31, p.105-120, 2012. DOI: <https://doi.org/10.20506/rst.31.1.2100>.
- SINGER, A.C.; SHAW, H.; RHODES, V.; HART, A. Review of antimicrobial resistance in the environment and its relevance to environmental regulators. **Frontiers in Microbiology**, v.7, art.1728, 2016. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01728>.
- TEALE, C.J.; MOULIN, G. Prudent use guidelines: a review of existing veterinary guidelines. **Revue Scientifique et Technique (International Office of Epizootics)**, v.31, p.343-354, 2012. DOI: <https://doi.org/10.20506/rst.31.1.2119>.

VAN BOECKEL, T.P.; PIRES, J.; SILVESTER, R.; ZHAO, C.; SONG, J.; CRISCUOLO, N.G.; GILBERT, M.; BONHOEFFER, S.; LAXMINARAYAN, R. Global trends in antimicrobial resistance in animals in low- and middle-income countries. **Science**, v.365, eaaw1944, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aaw1944>.

VIKESLAND, P.J.; PRUDEN, A.; ALVAREZ, P.J.J.; AGA, D.; BÜRGMANN, H.; LI, X.-D.; MANAIA, C.M.; NAMBI, I.; WIGGINTON, K.; ZHANG, T.; ZHU, Y.-G. Toward a comprehensive strategy to mitigate dissemination of environmental sources of antibiotic resistance. **Environmental Science & Technology**, v.51, p.13061-13069, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b03623>.

WHO. World Health Organization. **Antimicrobial resistance: key facts**. Geneva, 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>>. Acesso em: 6 abr. 2021.

WHO. World Health Organization. **Global Action Plan on Antimicrobial Resistance**. Geneva, 2015. Disponível em: <[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf?sequence=1)>. Acesso em: 6 abr. 2021.

XU, Y.-J. Foodomics: a novel approach for food microbiology. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v.96, p.14-21, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trac.2017.05.012>.

---