

Avaliação Integrada da Resistência Antimicrobiana em Contextos de Pecuária Extensiva

Mónica V. Cunha



mscunha@ciencias.ulisboa.pt

DIA DA MERTOLENGA'25

Fundação para a Ciência e a Tecnologia

RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS (RAM)

- A RAM é referida como a **"pandemia silenciosa".** Contribuiu para um número estimado de 1,27 milhões de mortes em 2019, prevendo-se que este número aumente para **10 milhões de mortes até 2050**.
- Na União Europeia, as **perdas económicas** associadas às infeções humanas por RAM são da ordem dos **mil milhões de euros por ano**.
- A proporção de antibióticos com mais de 50% de resistência **aumentou de 12-15% em 2000 para 34-41% em 2018**.
- **O uso de antibióticos é** considerado o principal motor de RAM, embora outros factores sejam tidos como importantes, como as alterações demográficas e a contaminação ambiental.
- Uma parte substancial do peso da RAM nos seres humanos e no ambiente **é atribuível à utilização de antimicrobianos nos animais de produção** para a prevenção de doenças e promoção do crescimento.
- A **procura de agentes antimicrobianos aumentou 36% em todo o mundo entre 2000 e 2010**, e a sua utilização na pecuária representa 70-85% do consumo global anual
- Se não forem tomadas medidas, **a resistência antimicrobiana poderá subtrair 3,8% do PIB anual mundial** e custar à economia mundial **100 biliões de dólares até 2050, reduzindo a produção pecuária em valores médios até 7,5% ao ano, a nível mundial** (*Banco Mundial*).

CAUSES OF ANTIBIOTIC RESISTANCE

HANDLE ANTIBIOTICS WITH CARE



Over-prescribing of antibiotics



Patients not finishing their treatment



Over-use of antibiotics in livestock and fish farming



Poor infection control in hospitals and clinics



Lack of hygiene and poor sanitation



Lack of new antibiotics being developed

www.who.int/drugresistance

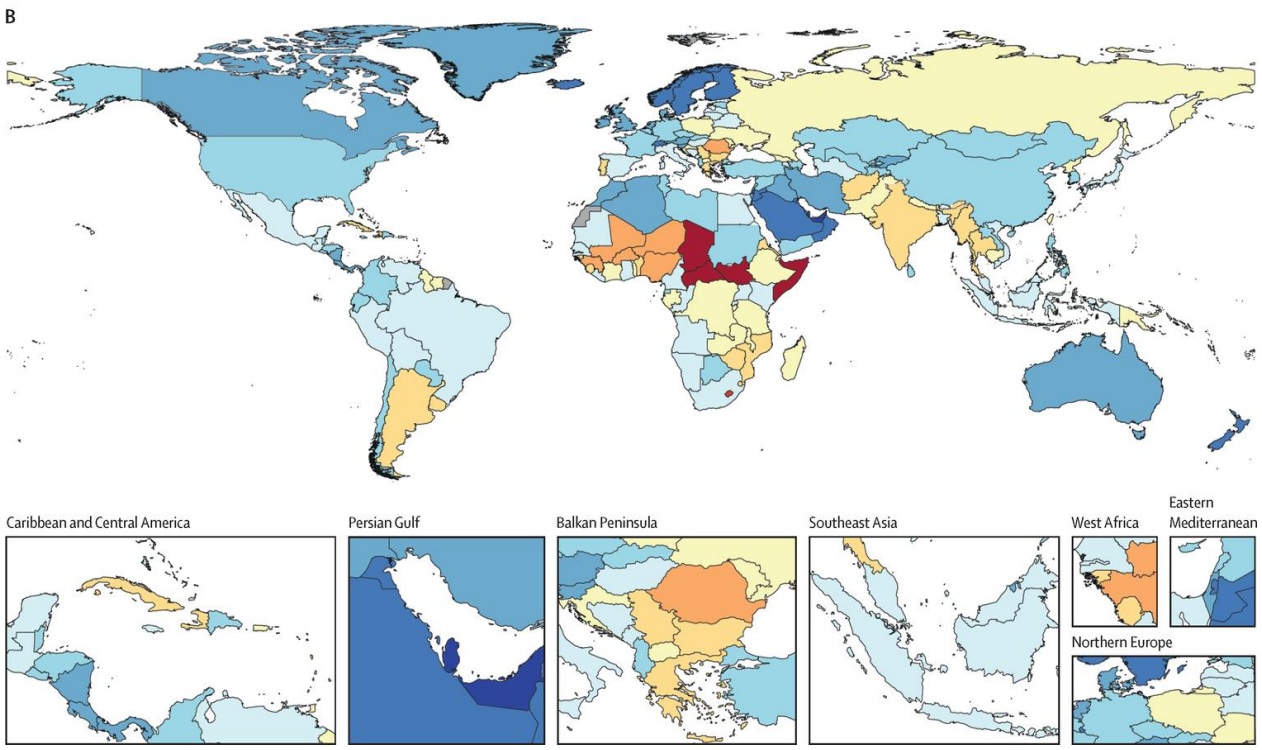
#AntibioticResistance

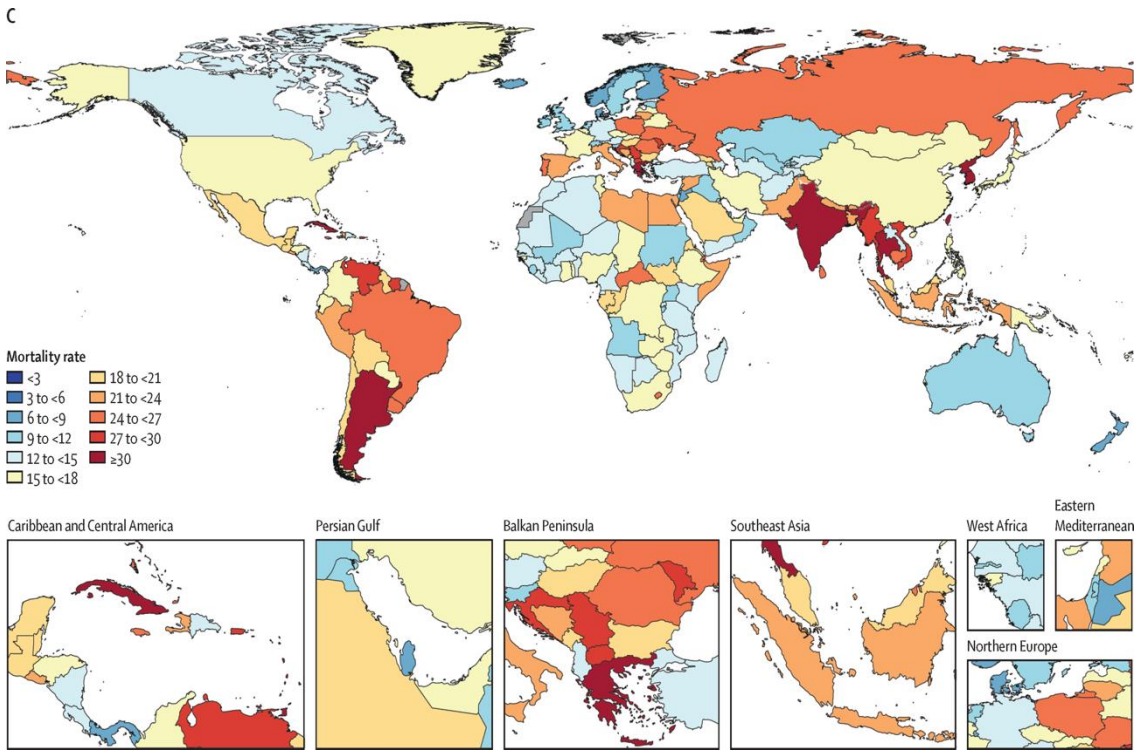
World Health Organization

MORTALIDADE DIRETAMENTE ATRIBUÍDA A RAM

2021

...2050

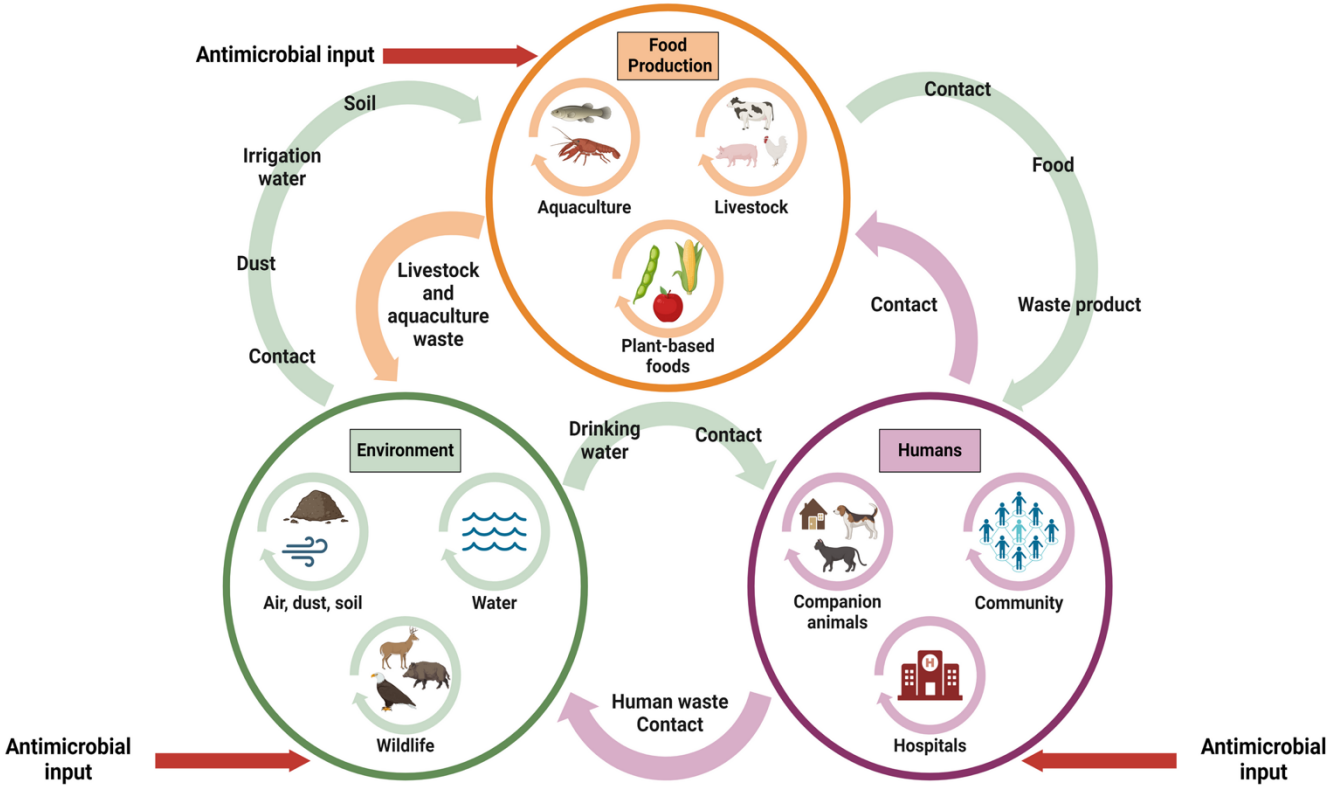


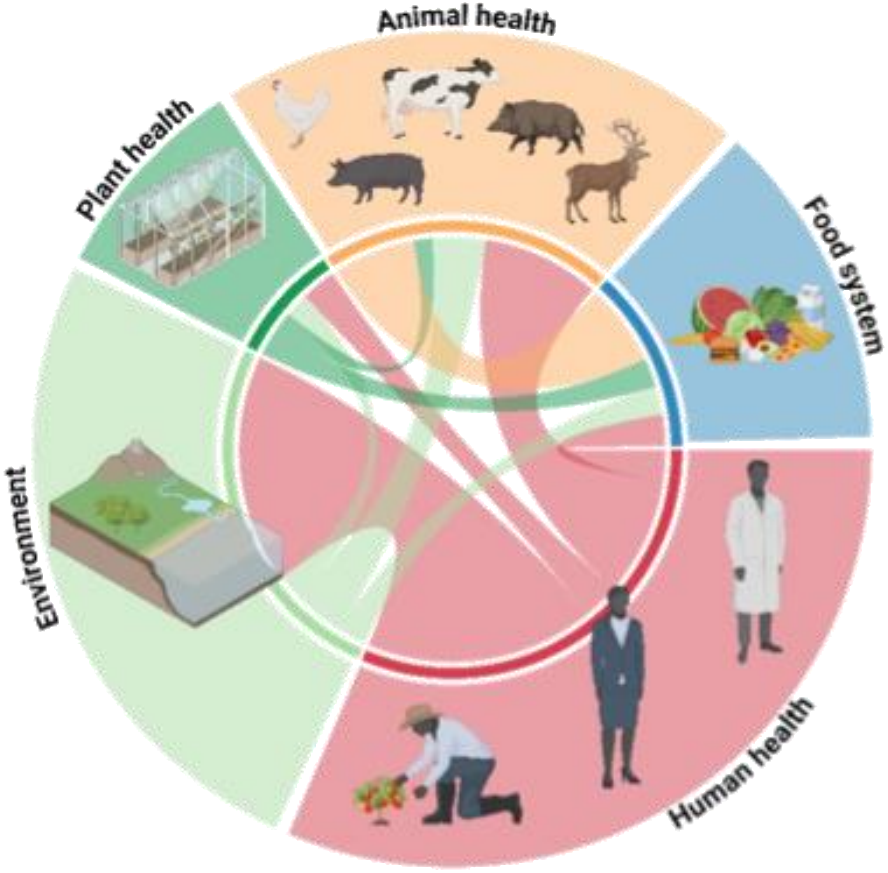


Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. (2024)

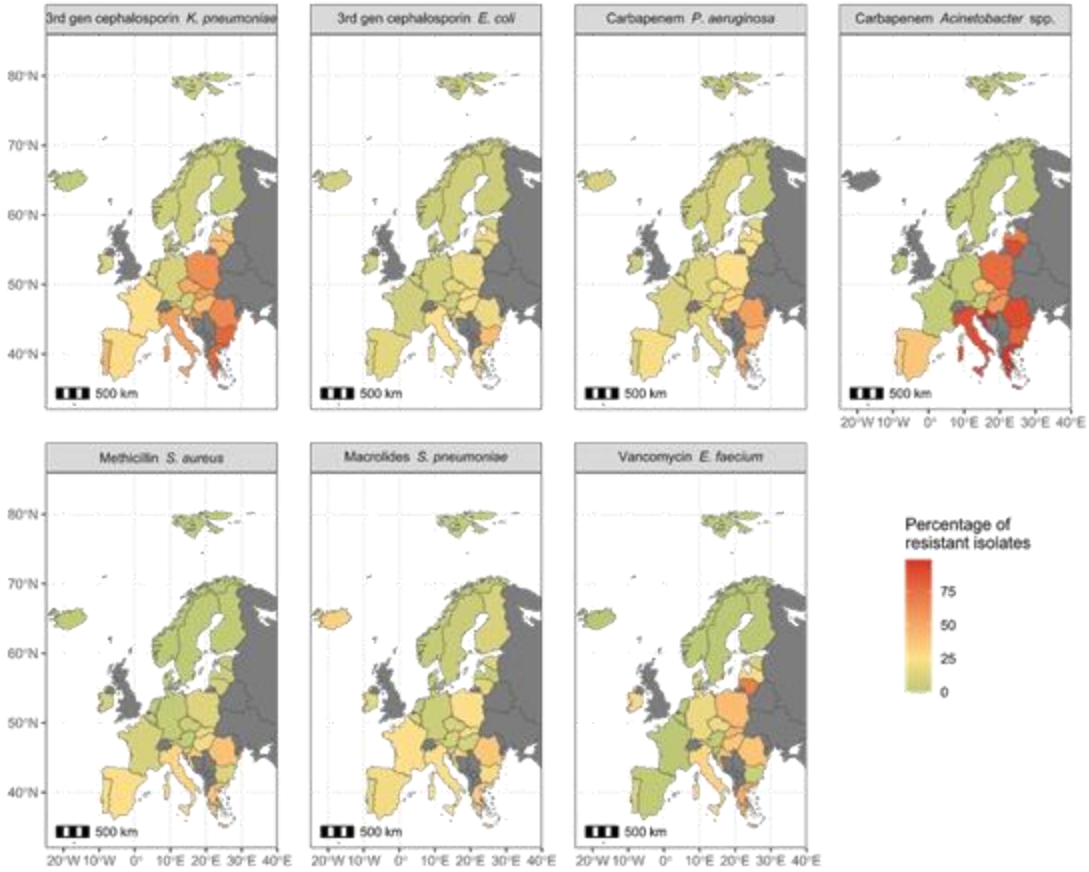
UMA SÓ SAÚDE PARA MITIGAR A RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS (RAM)

- **ESKAPE são considerados responsáveis por cerca de 80 % das mortes associadas à RAM** na Europa: *Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Enterococcus faecium, Streptococcus pneumoniae e Acinetobacter baumannii.*





A RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS NO COMPARTIMENTO HUMANO E AMBIENTAL



ECDC, 2022

Category A
Avoid

- antibiotics in this category are not authorised as veterinary medicines in the EU
- should not be used in food-producing animals
- may be given to companion animals under exceptional circumstances

Category B
Restrict

- antibiotics in this category are critically important in human medicine and use in animals should be restricted to mitigate the risk to public health
- should be considered only when there are no antibiotics in Categories C or D that could be clinically effective
- use should be based on antimicrobial susceptibility testing, wherever possible

Category C
Caution

- for antibiotics in this category there are alternatives in human medicine
- for some veterinary indications, there are no alternatives belonging to Category D
- should be considered only when there are no antibiotics in Category D that could be clinically effective

Category D
Prudence

- should be used as first line treatments, whenever possible
- as always, should be used prudently, only when medically needed

EMA, 2022

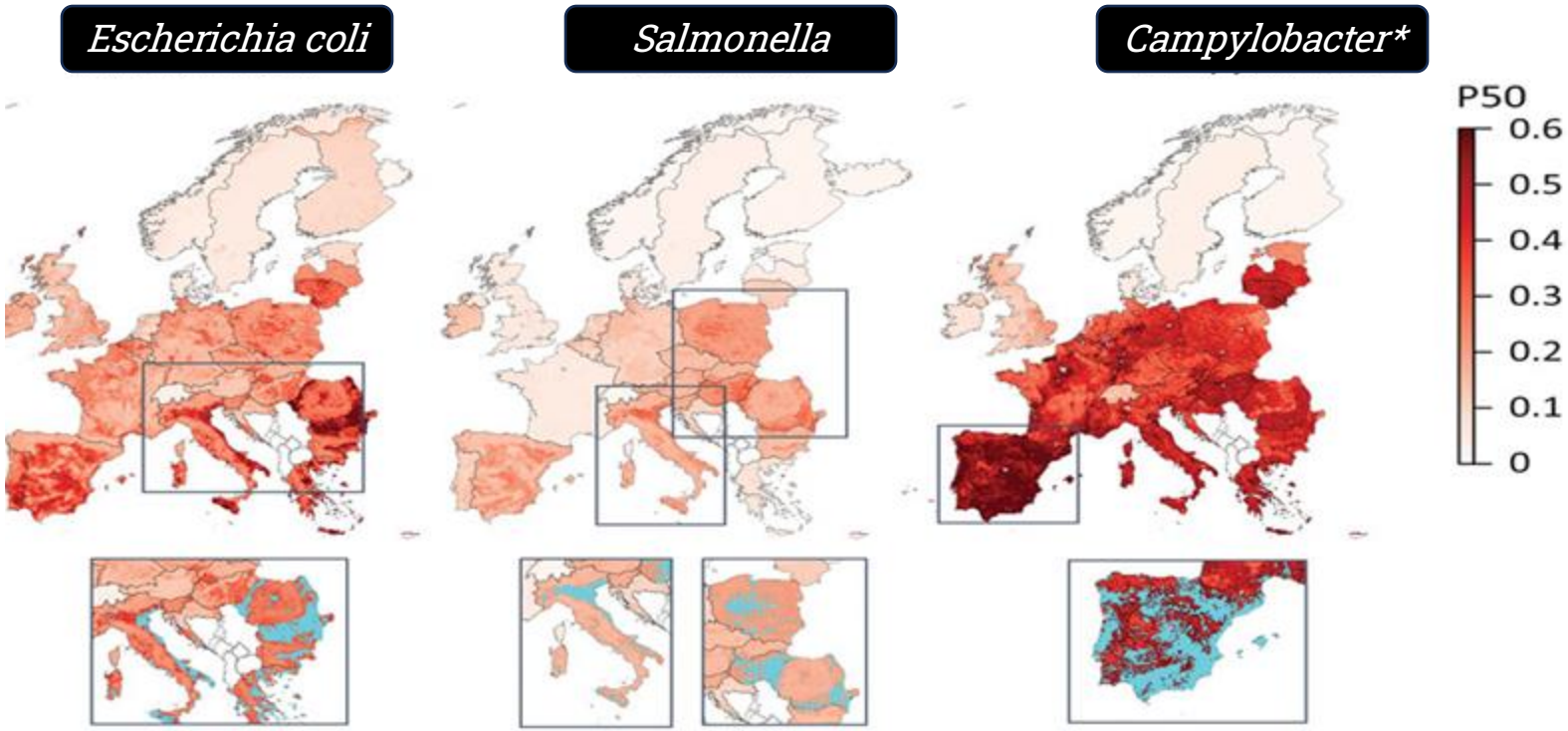
Hotspots geográficos de resistência antimicrobiana na Europa: *Escherichia coli*, *Salmonella* e *Campylobacter*.

- Países nos quais uma alta proporção de animais de produção são criados em *hotspots* de RAM incluem Chipre, **Portugal** e Espanha.

- Maior prevalência de RAM corresponde a antibióticos utilizados na **produção animal**: tetraciclinas, quinolonas, penicilinas e aminoglicosídeos (gentamicina e estreptomicina).

- **O que influencia a prevalência de resistência?**

    - ACESSIBILIDADE A CIDADES
    - **USO DE ANTIBIÓTICOS***
    - **TEMPERATURA***
    - % TERRENO IRRIGADO
    - POPULAÇÃO DE ANIMAIS DE PRODUÇÃO
    - **% COBERTURA ARBÓREA**



P50 – Proporção de antimicrobianos com >50% de resistência

https://doi.org/10.3201/eid3001.221450

OCELOT: AbOrdagens EmpiriCo-mEcanísticas na ModeLaçãO da Resistência a AnTimicrobianos sob o Paradigma de Uma Só Saúde

COORDENAÇÃO

Ciências ULisboa

ce3c centre for ecology, evolution and environmental changes

FCiências.ID ASSOCIAÇÃO PARA A INVESTIGAÇÃO E DESENVOLVIMENTO DE CIÊNCIAS

COLABORAÇÃO

dgav Direção Geral de Alimentação e Veterinária

PARCERIAS E SINERGIAS

Organizações de Produtores para a Sanidade Animal (OPSA)

Associação de Criadores de Bovinos Mertolengos — Carne Mertolenga - Denominação de Origem Protegida

FPAS

ANVETEM Associação Nacional de Médicos Veterinários dos Municípios

USAM SuLei One Health in Action

hubram

FENCAÇA

CATÓLICA BIOMEDICAL RESEARCH CENTRE LISBOA

University of Glasgow

University of Oxford

FINANCIAMENTO 2023-26

2022.01539.PTDC

fct Fundação para a Ciência e a Tecnologia

https://doi.org/10.54499/2022.01539.PTDC

OBJETIVOS

- **Monitorização de RAM** e vigilância da **disseminação de determinantes de resistência**
- Caracterização extensiva do cenário nacional e enquadramento no **contexto global**
- **Identificação de *Hotspots* geográficos e fatores de risco :**

  -> hierarquizar a vigilância e **priorizar meios**

  -> desenhar campanhas de sensibilização

  -> reduzir, restringir e controlar globalmente o uso de AM

- **DEVOLVER AO SETOR INFORMAÇÃO QUE POSSA SER USADA NA MELHORIA DA ATIVIDADE**

  -> Cumprimento das metas p/ a redução do uso de AM (prioridade central p/ a produção pecuária)

  -> Gestão adaptativa dos efetivos

  -> Foco e otimização dos investimentos em biossegurança das explorações em função do cenário epidemiológico

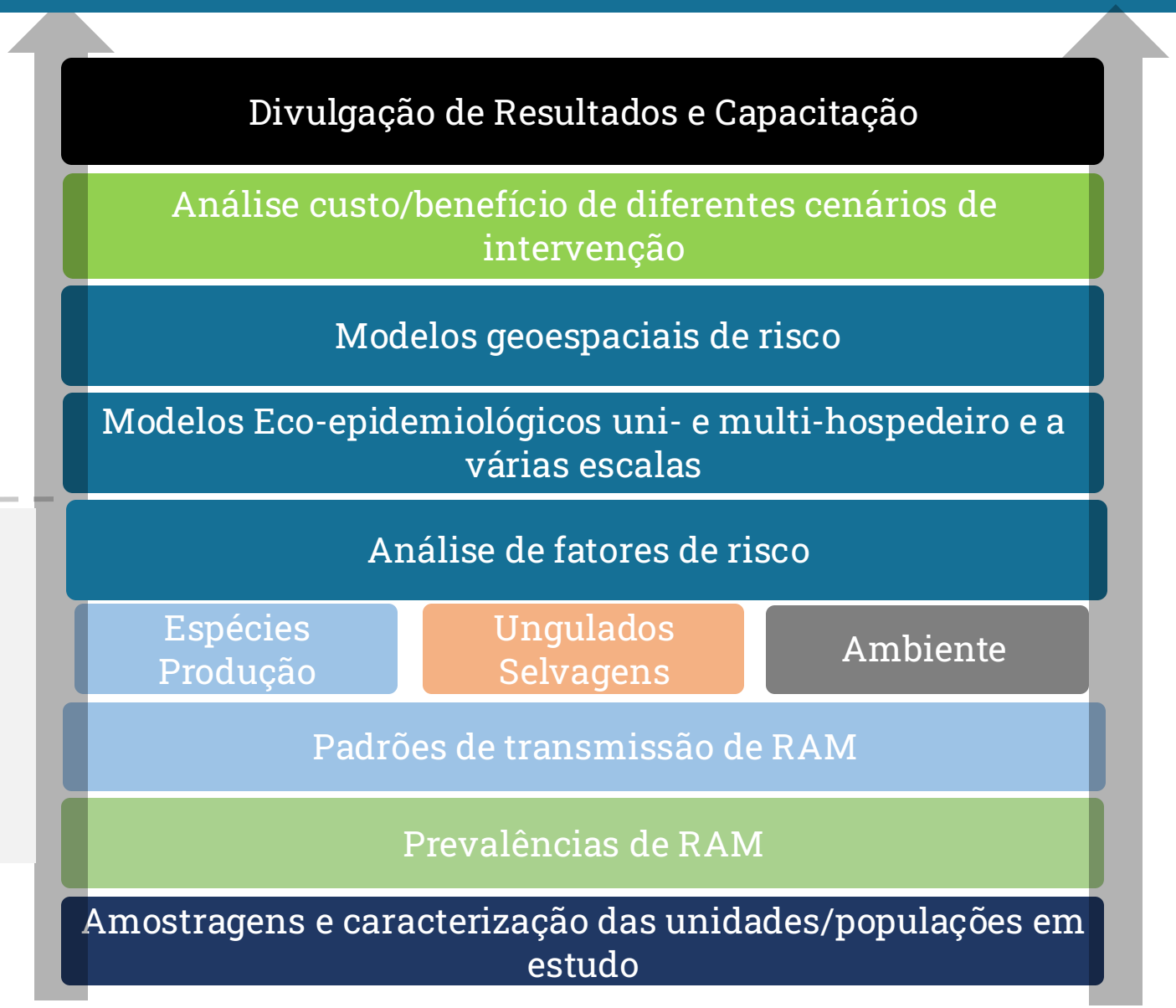
OCELOT
ABORDAGEM CONCEITUAL DA RAM COM VISÃO ECOSSISTÉMICA

Perspetiva integrativa

Uma Só Saúde

Áreas de Estudo
Diferentes sistemas/modelos produtivos & contextos ecológicos
urbano
semi-natural
natural

Bactérias comensais e potencialmente zoonóticas
Escherichia coli
MRSA
outras

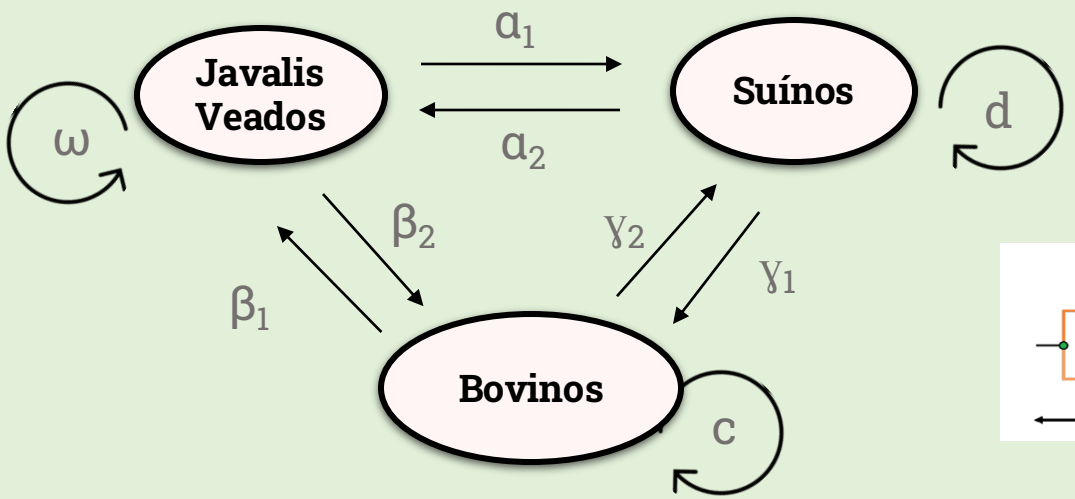


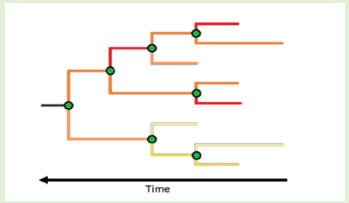
MODELAÇÃO FILOGENÉTICA

Reconstrução de cadeias de transmissão

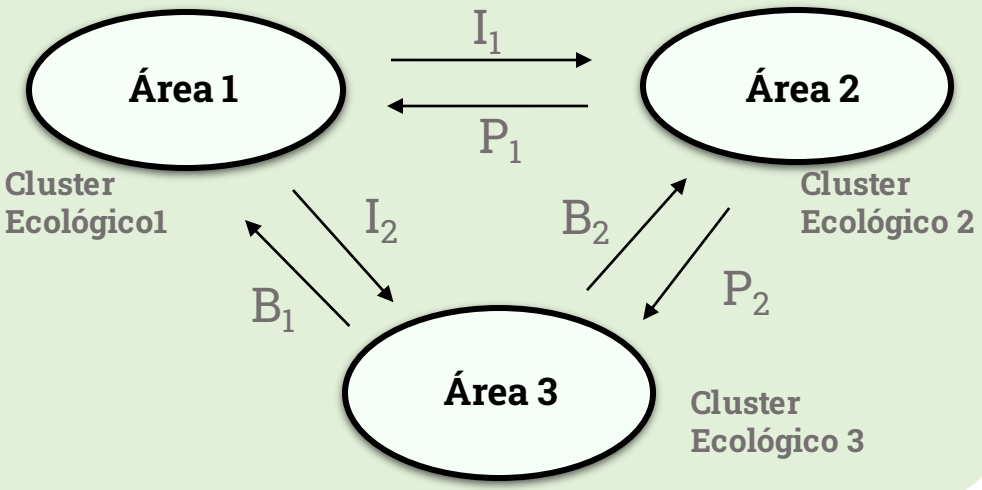
- *Quem infeta quem?*
  Quando? / Onde? / Como?

Vias de transmissão de RAM



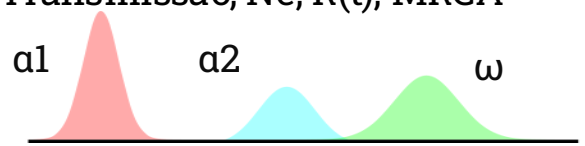


Vias de transmissão entre explorações/ Zonas de caça/ áreas territoriais



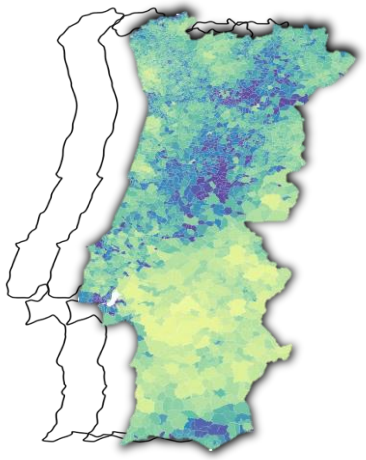
Resultados

Quantificação de Taxas de Transmissão, Ne, R(t), MRCA

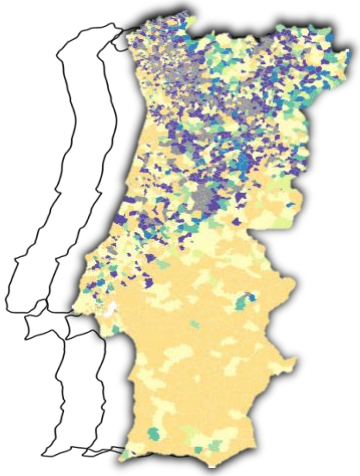


MODELAÇÃO ECOLÓGICA

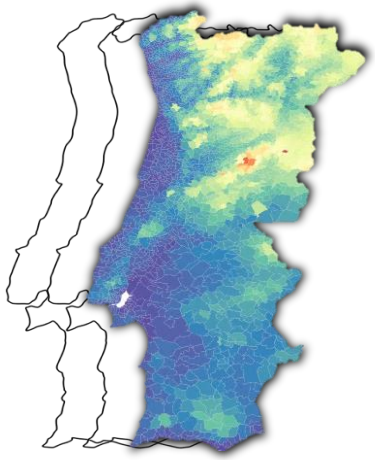
Dados



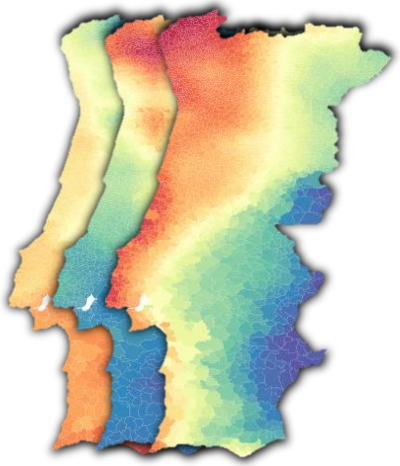
Maneio | Práticas de Gestão



AMU / AMC



Uso do solo



Clima

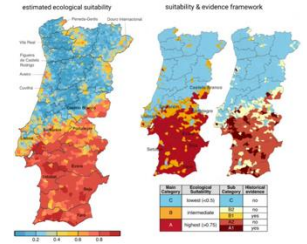


Ocorrência de RAM

Prevalência de RAM

Transmissão de RAM

MACHINE LEARNING



(1) Contexto Ecológico

Quais as variáveis relacionadas com a ocorrência/prevalência e a transmissão de RAM?

(2) Risco estratificado

Probabilidade de RAM (várias escalas espaciais)

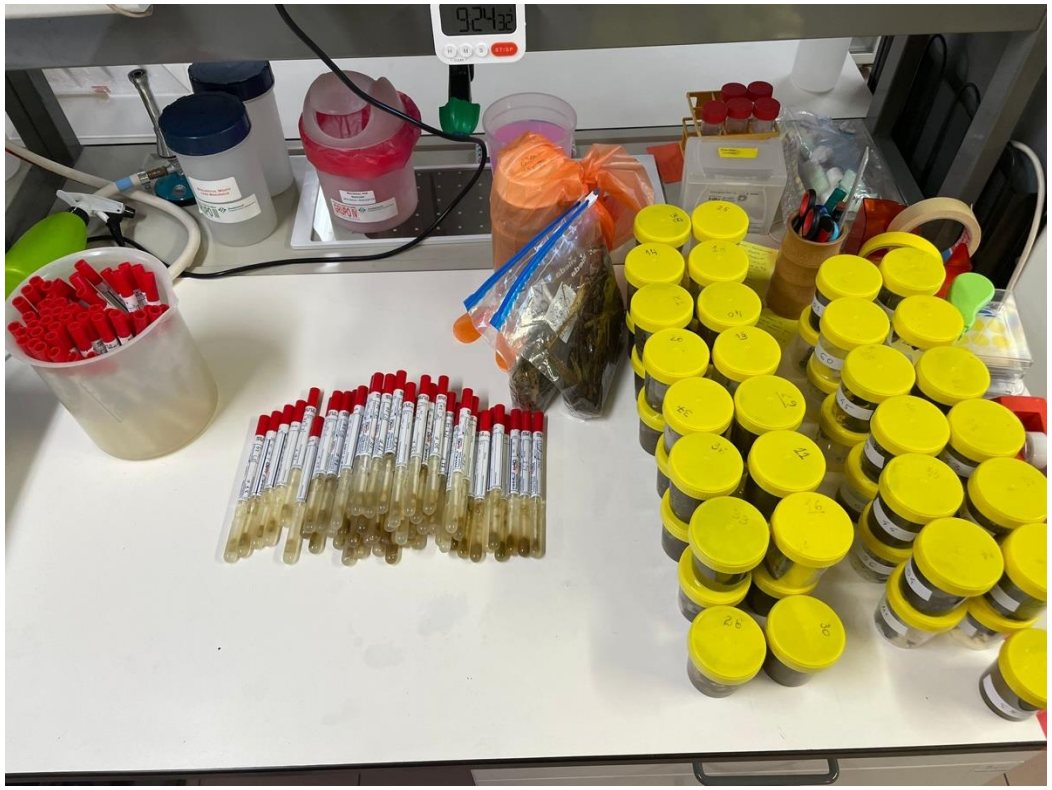
(3) Corredores de transmissão

Corredores ecológicos e corredores comerciais

COLABORAÇÃO COM ACBM

Explorações

- 15 Explorações
- Gradientes ecológicos
- Colheitas jan-maio 2024



Grupo Alvo

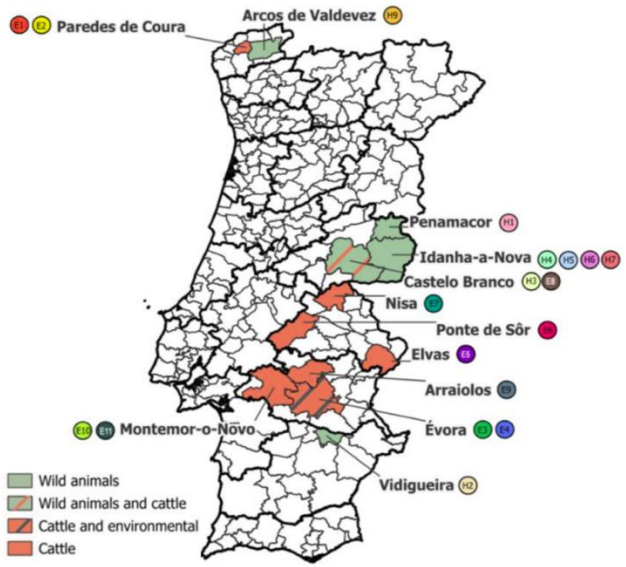
- Bovinos de carne (n=340)
- **Mertolenga** (n=266), cruzado carne (n=29), Aberdeen-Angus (n=20), Limousine (n=13), cruzado Limousine (n=6), cruzado Wagyu (n=4), Frísia (n=2)
- Fêmea (n=261), Macho (n=79)
- Adulto (n=247), Jovem (n=93)
- Amostras individuais
- Estudo transversal, **1 única amostragem na exploração**

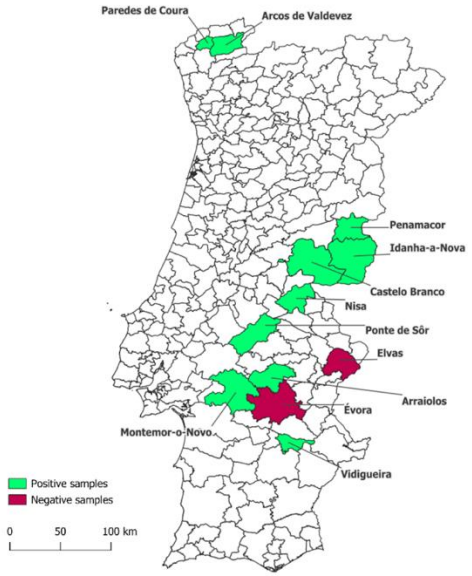
Matrizes

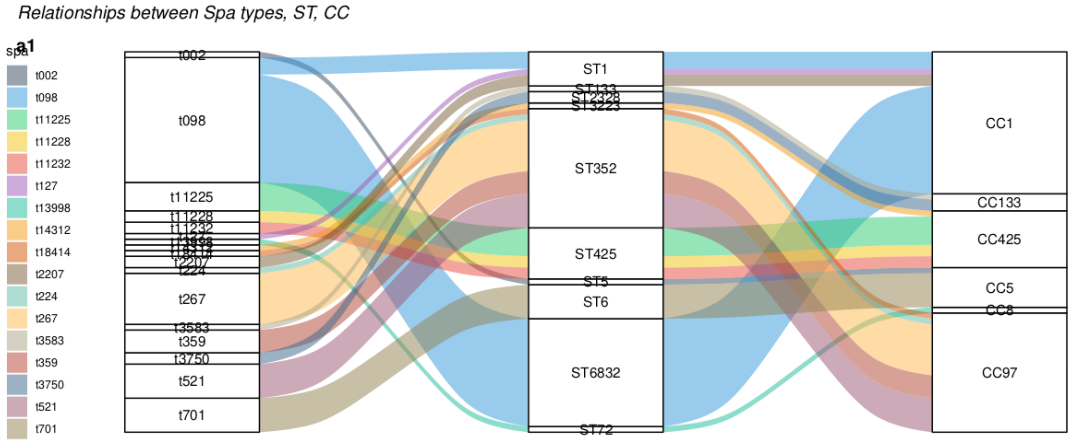
- **Fezes** (colheita para copos estéreis)
- **Exsudado nasofaríngeo** (Zaragatoa em meio de transporte)
- **Efluente pecuário** (colheita p/ copos 1 L)
- Preenchimento de Ficha de identificação da amostra
- Protocolos simples de recolha

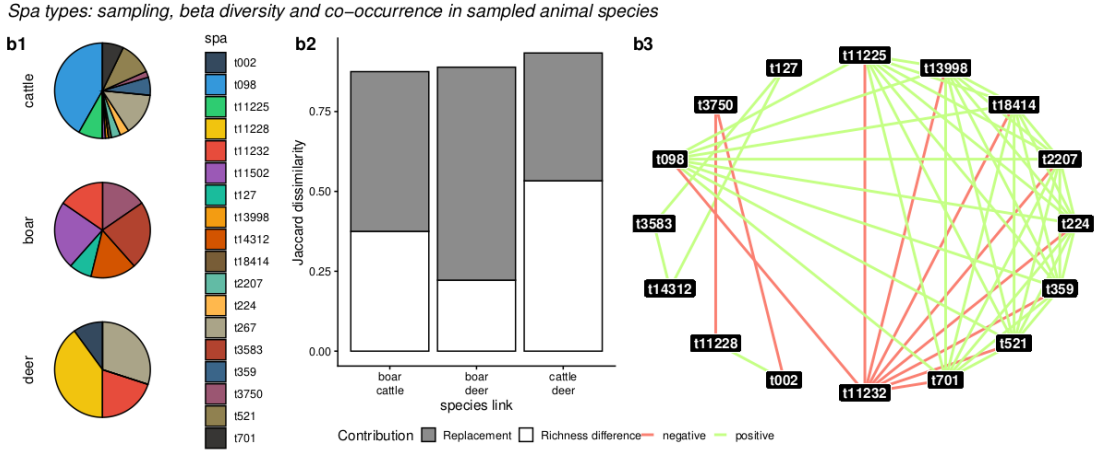
Entrega de Kits de colheita e Recolha das amostras assegurados por transportadora na exploração (ou outro local conveniente)

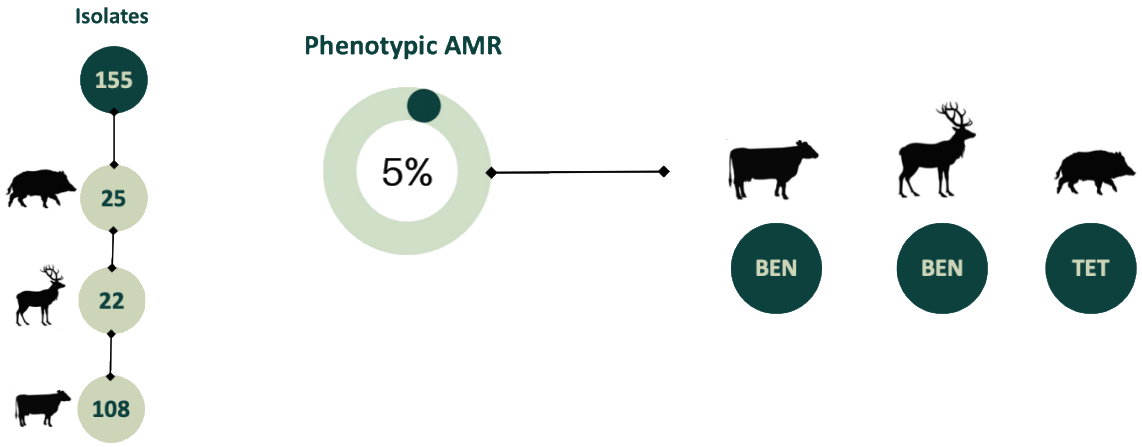
S. aureus: BAIXOS NÍVEIS DE RESISTÊNCIA, ELEVADA DIVERSIDADE GENOTÍPICA



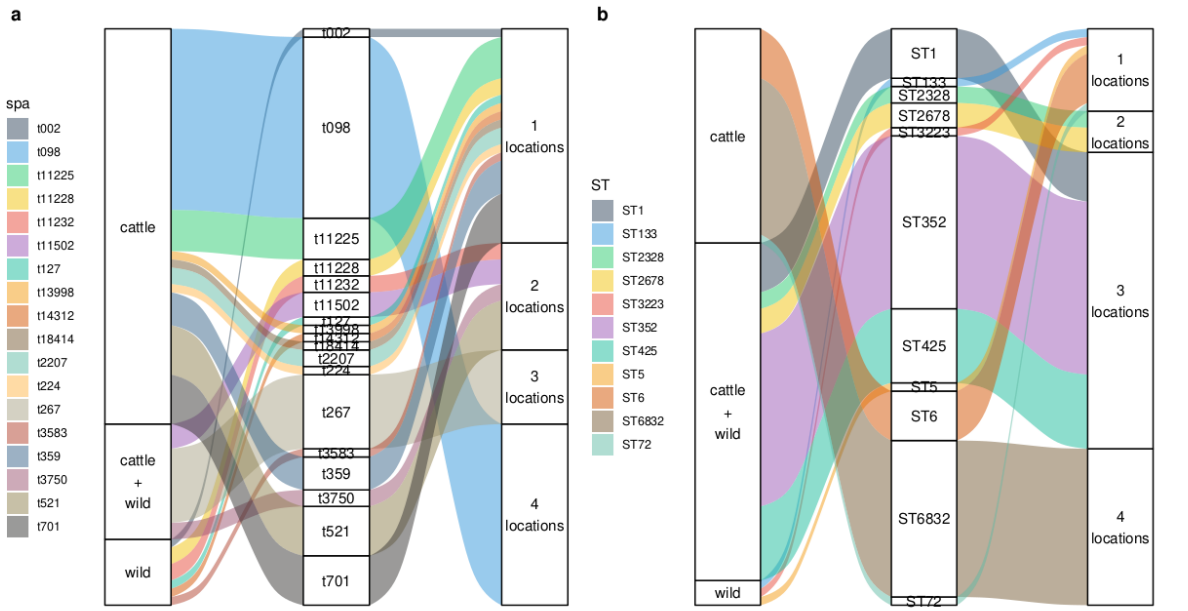




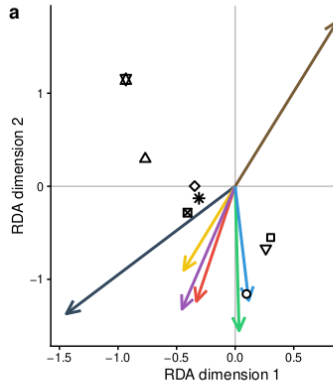




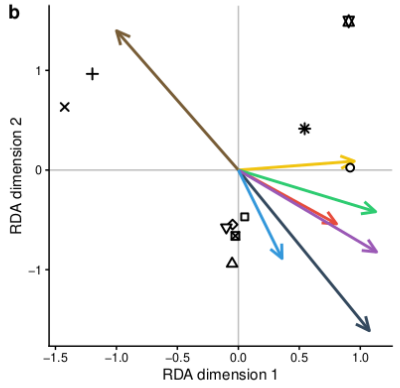
VÁRIAS LINHAGENS DE *S. aureus* TÍPICAS DE HUMANOS DISSEMINADAS NAS EXPLORAÇÕES E EM ANIMAIS SELVAGENS



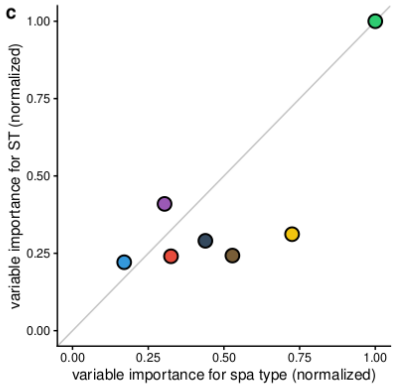
Spa type versus local environment

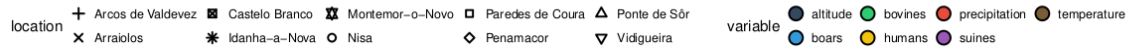


ST versus local environment



variable importance for Spa type and ST





RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS EM *S. aureus* RELACIONADA COM ATIVIDADES HUMANAS E COMPORTAMENTO ANIMAL

Environmental Pollution 303 (2022) 119116

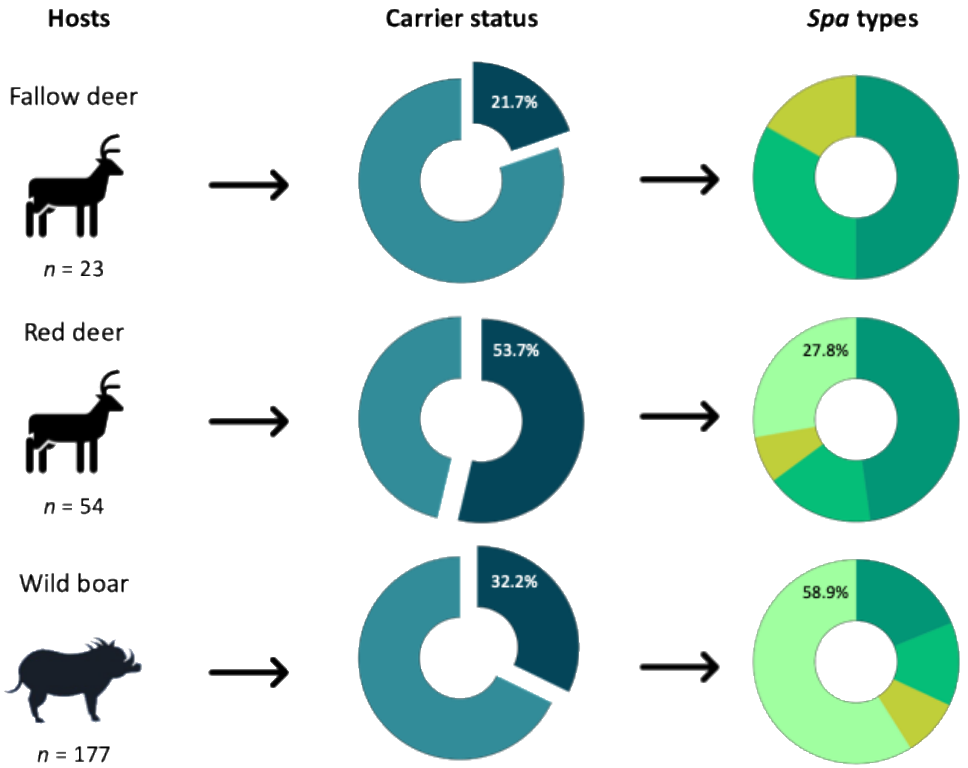
Contents lists available at ScienceDirect

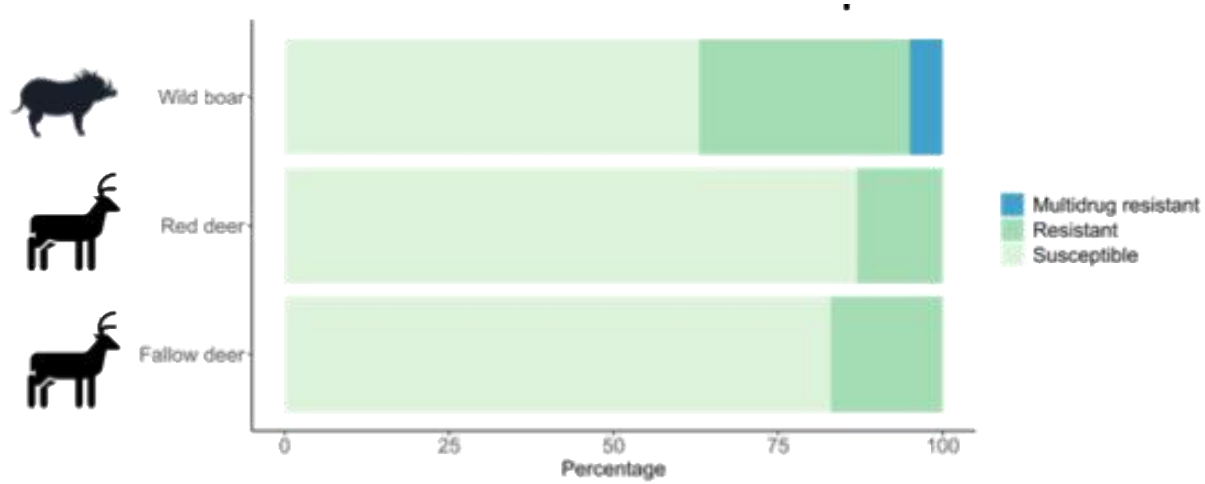
Environmental Pollution

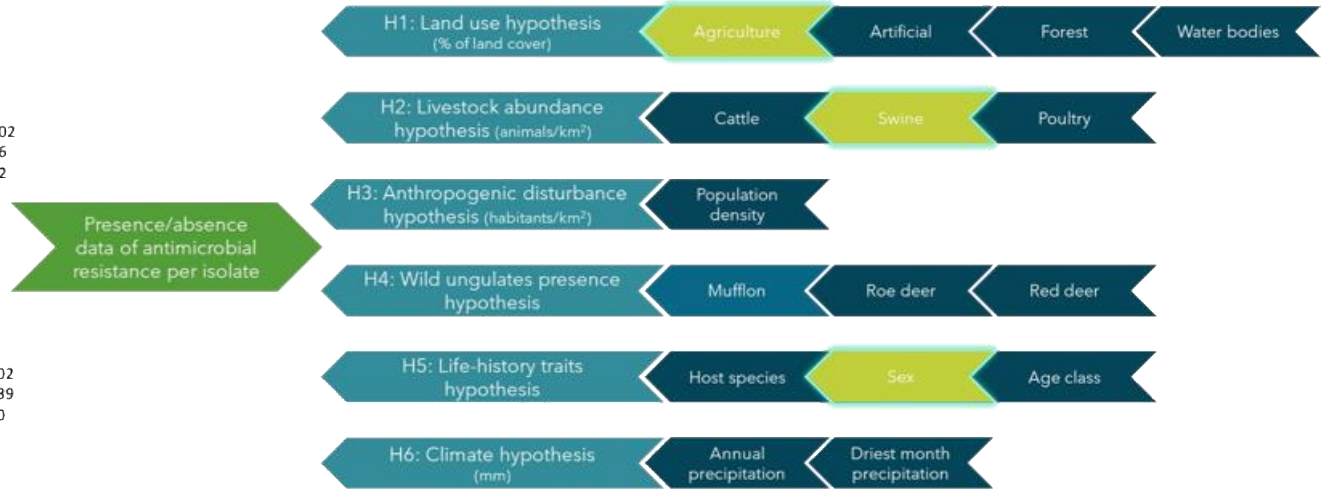
journal homepage: www.elsevier.com/locate/envpol

Antimicrobial resistance in commensal *Staphylococcus aureus* from wild ungulates is driven by agricultural land cover and livestock farming☆

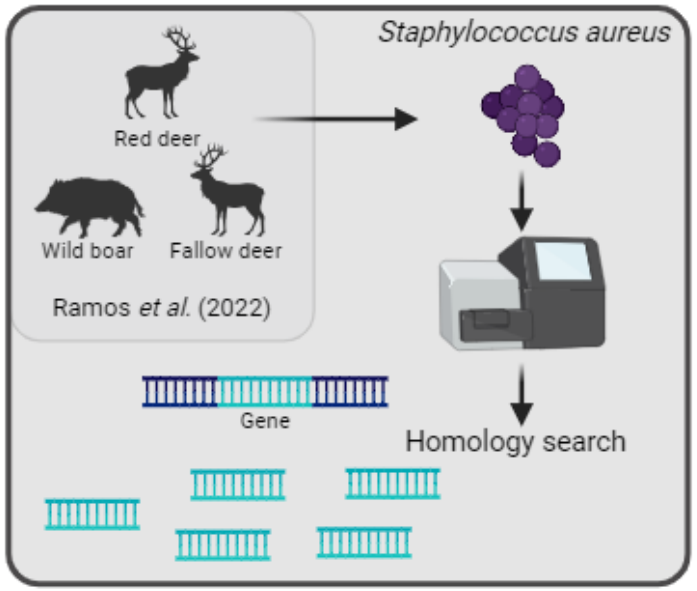
Beatriz Ramos[a,b], Luís Miguel Rosalino[a], Josman D. Palmeira[c], Rita T. Torres[c], Mónica V. Cunha[a,b,*]



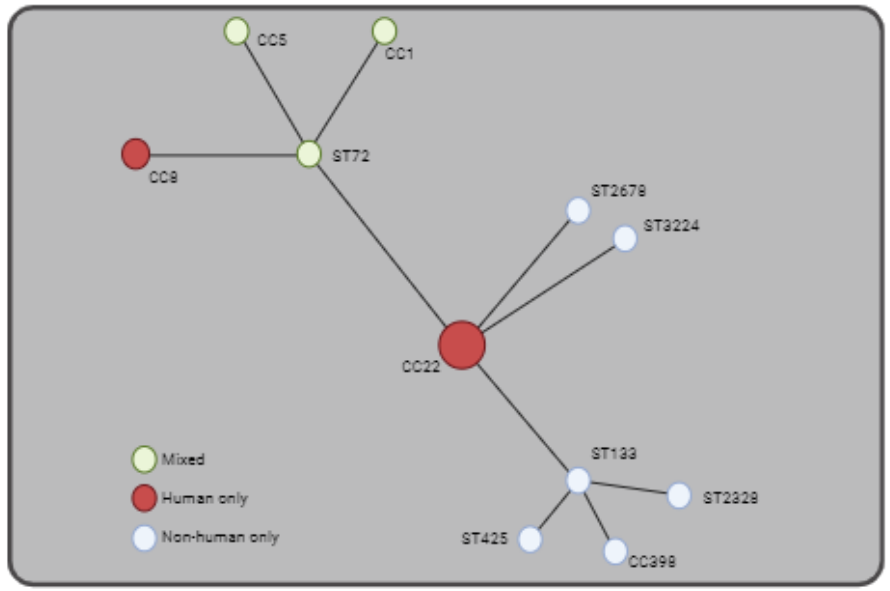




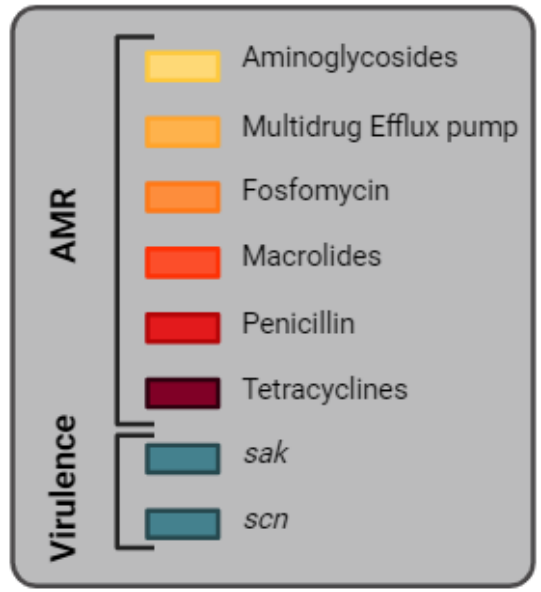
VIGILÂNCIA GENÓMICA DA RESISTÊNCIA



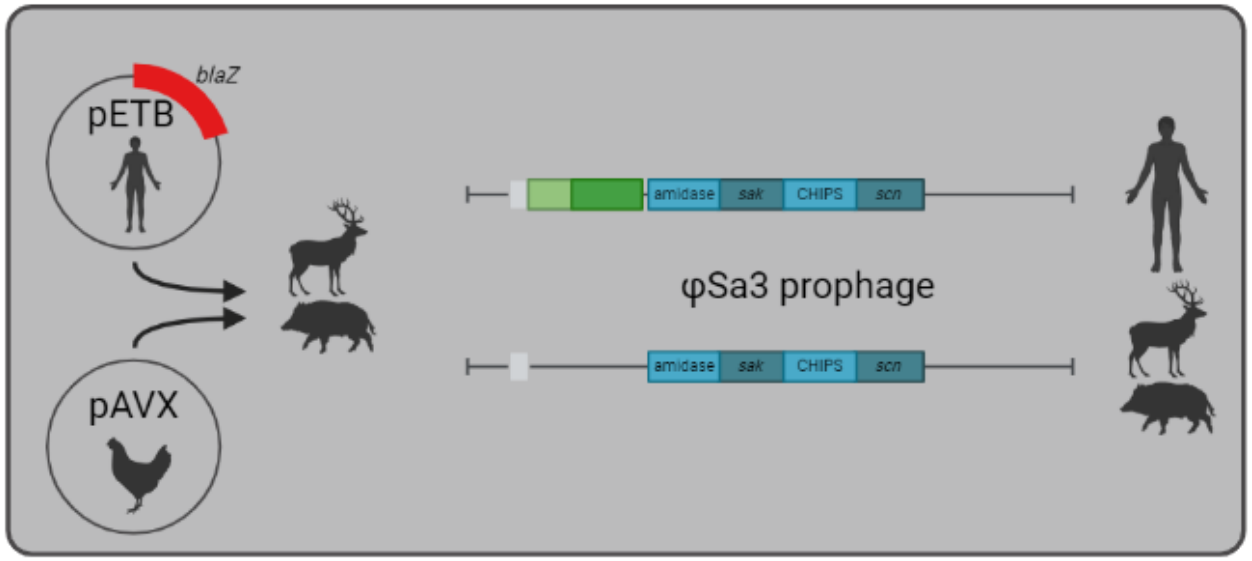
Genomic relatedness



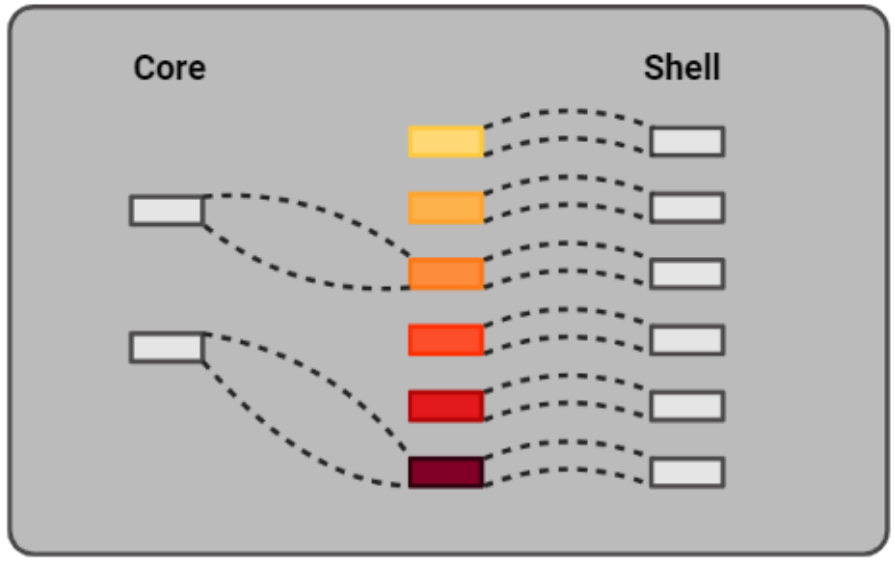
AMR / Virulence



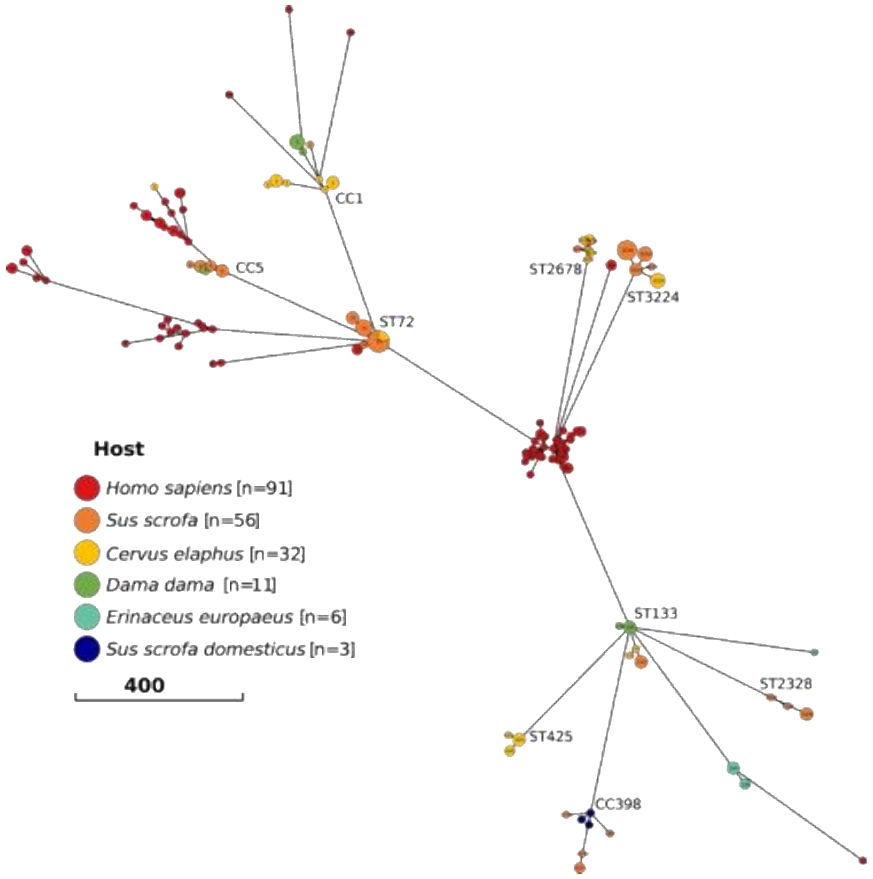
Mobile Genetic Elements

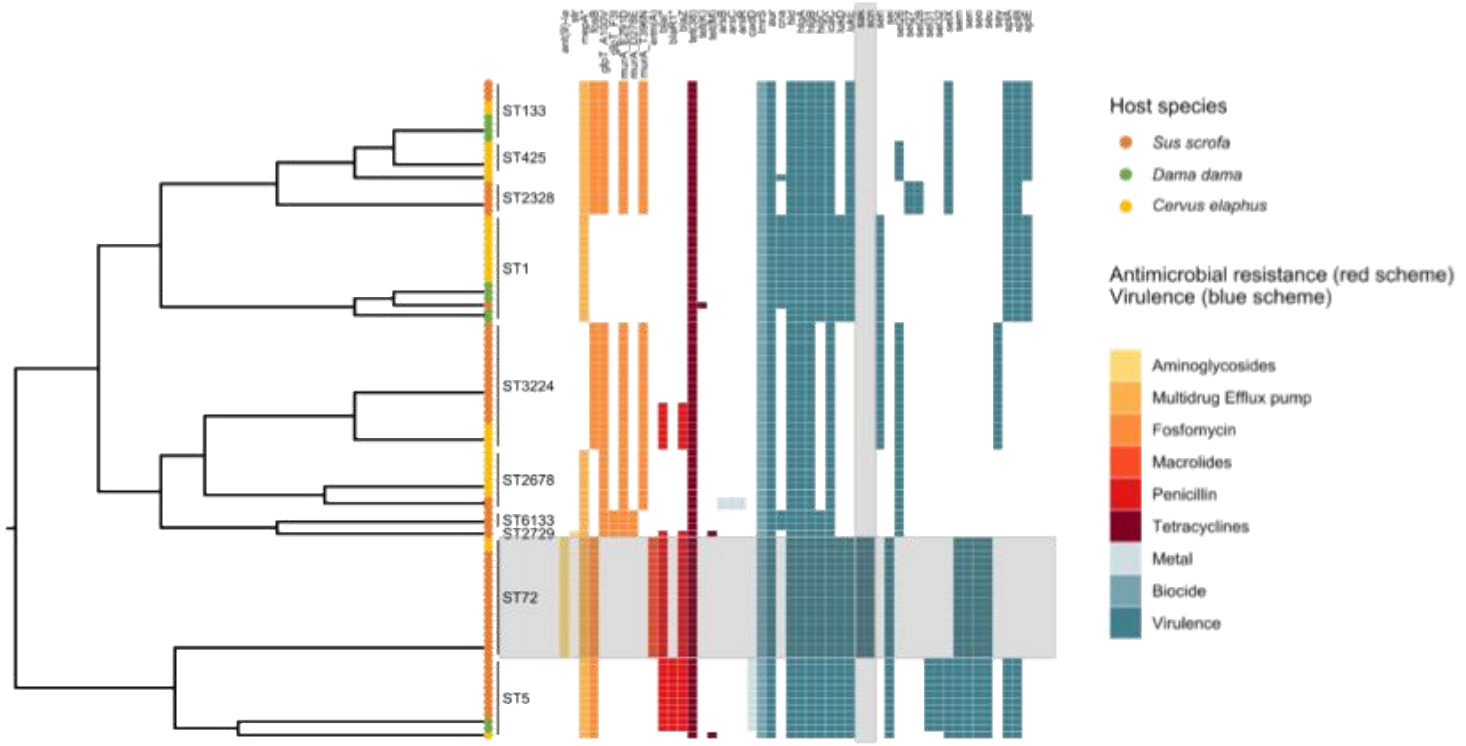


Pangenome

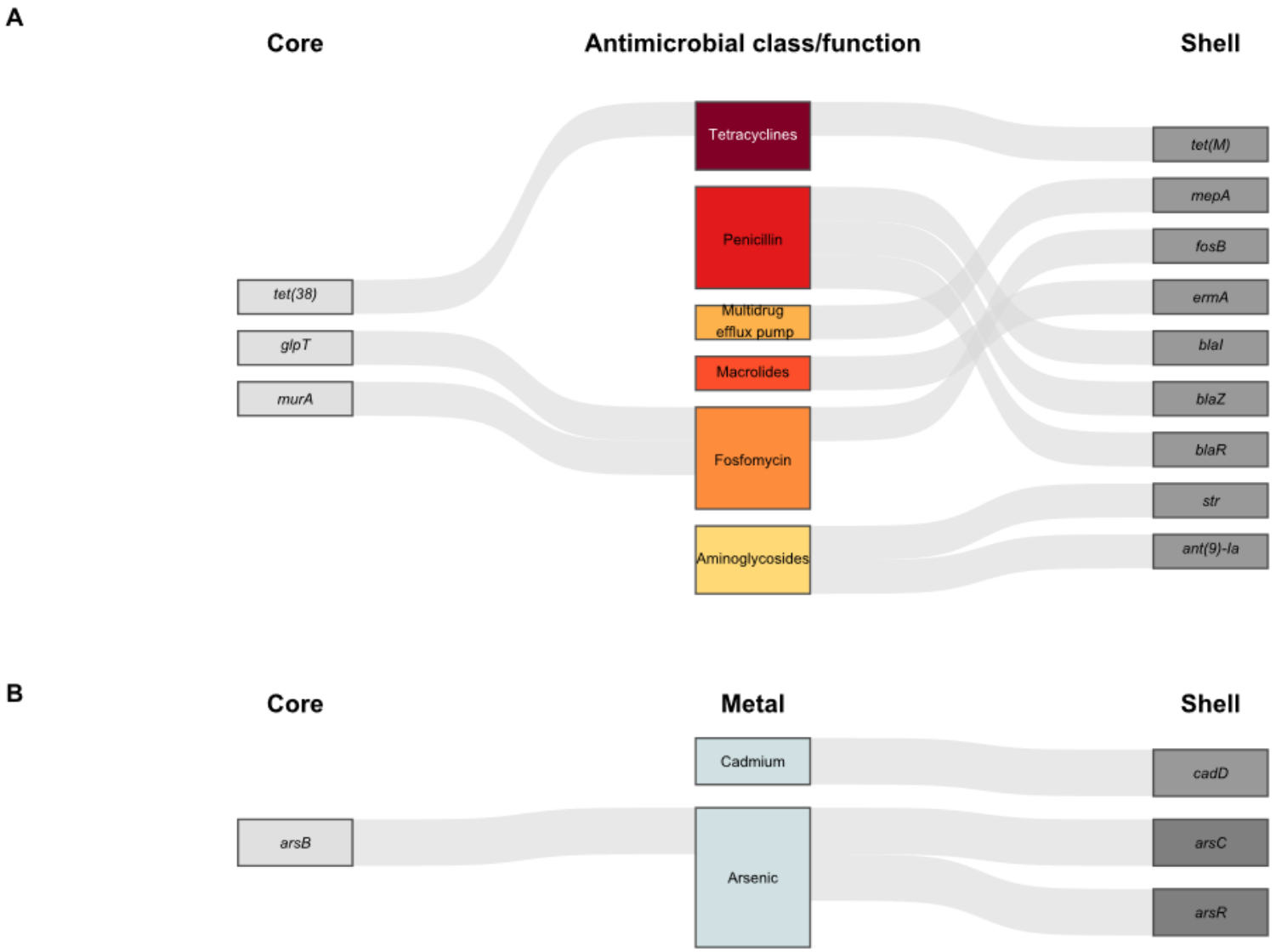


RELAÇÃO GENÓMICA DE *S. aureus* NA INTERFACE ANIMAL-HUMANOS

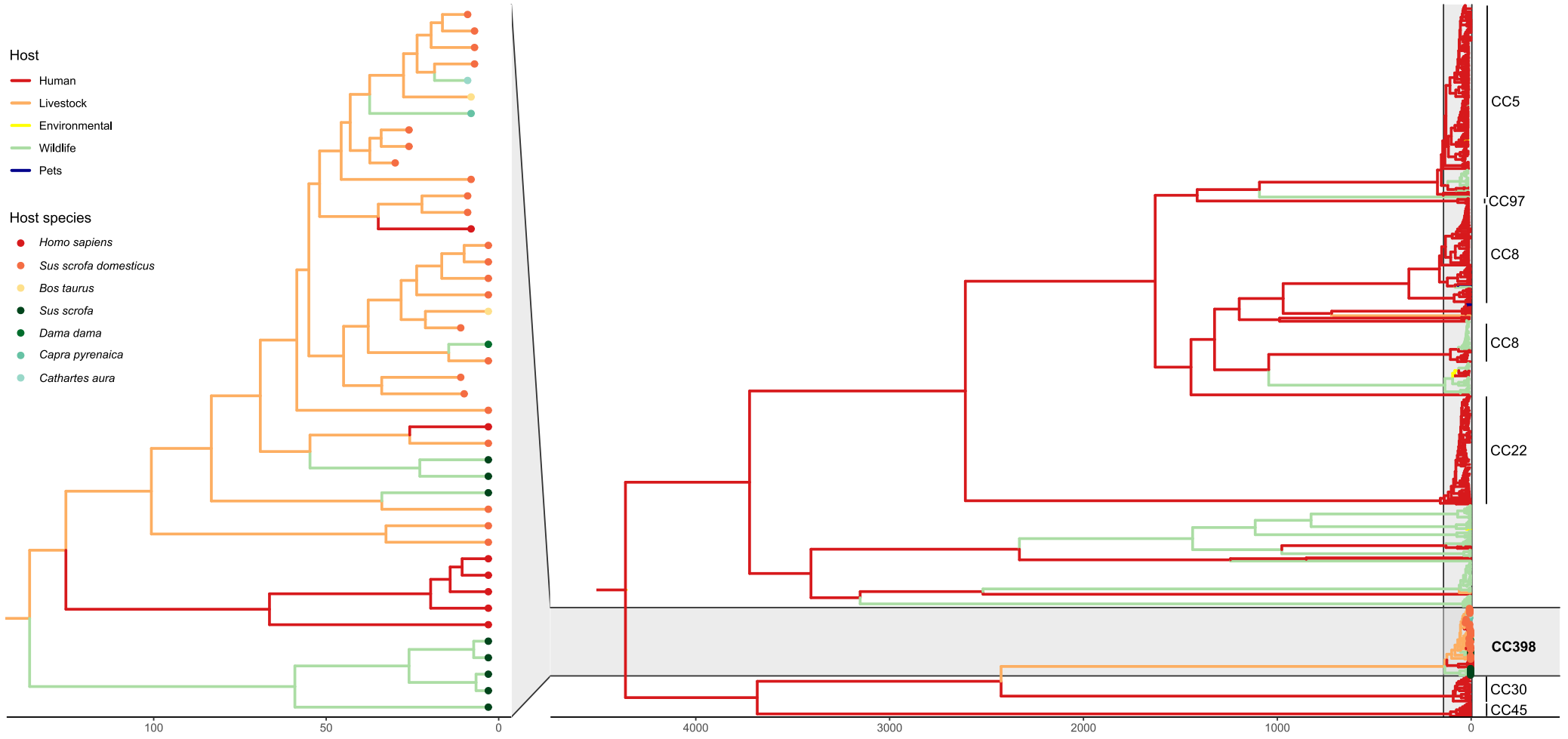




A RESISTÊNCIA A ANTIBIÓTICOS ESTÁ CODIFICADA NO GENOMA ACESSÓRIO DE *S. aureus* – *TRANSFERENCIA HORIZONTAL DE GENES*



EXPANSÃO DO CLONE CC398 NA IBÉRIA, COM TRANSIÇÃO DOS ANIMAIS DE PRODUÇÃO PARA ANIMAIS SELVAGENS



Maximum credibility tree of S. aureus isolates (1990 to 2022 dataset) estimated under a model of asymmetric host species transitions.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

- A vigilância da RAM em regime extensivo tem desafios próprios mas pode ser uma mais valia se for bem integrada no sistema produtivo
- A vigilância protege a eficácia terapêutica, a saúde dos animais e a sustentabilidade da produção
- Evidências genómicas sugerem interacções epidemiológicas de hospedeiros humanos e não humanos nas interfaces, com troca de MGEs, incluindo determinantes de RAM
- Possivelmente, ocorrem movimentos indirectos putativos de *S. aureus* de hospedeiros humanos para hospedeiros selvagens, possivelmente intermediados por espécies de produção e pelo ambiente.
- **A vigilância genómica pode ajudar a clarificar os processos de emergência, persistência e transmissão de RAM e contribuir para melhorar a biossegurança das explorações pecuárias em função do cenário epidemiológico.**