Capítulo 10

Desenvolvimento de agentes antimicrobianos para uso veterinário: estratégias para combater a resistência bacteriana

Monique Vargas de Gouvêa[1]
Enrico Mariano Fioresi Lacerda[2]
Nicolly Soares Ferreira[3]
Marcelo Henrique Otenio[4]
Mariana Drummond Costa Ignacchiti[5]
Juliana Alves Resende[6]

[1] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: monique.gouvea88@gmail.com
[2] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: marianoenrico91@gmail.com
[3] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: ni.colly_ferreira@hotmail.com
[4] Embrapa Gado de Leite, e-mail: marcelo.otenio@embrapa.br
[5] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: mariana.ignacchiti@ufes.br
[6] Universidade Federal do Espírito Santo, e-mail: juliana.resende@ufes.br

1 INTRODUÇÃO

A descoberta dos antibióticos em 1928 marcou um ponto decisivo na história da medicina, inaugurando uma era de tratamentos eficazes contra doenças bacterianas que antes eram consideradas letais. Estes "medicamentos milagrosos" não apenas revolucionaram a prática médica humana, mas também trouxeram avanços significativos para a saúde animal. Desde então, a disponibilidade de antimicrobianos promoveu melhorias substanciais no bem-estar dos animais e impulsionou o desenvolvimento da produção pecuária intensiva (SHAW-TAYLOR, 2020).

Entretanto, junto com os benefícios proporcionados pelos antimicrobianos, surgiu uma preocupação crescente com a resistência bacteriana. A capacidade dos microrganismos de resistir a ação dos antimicrobianos, uma vez considerados como armas poderosas contra as infecções, representa um desafio cada vez mais urgente e complexo para a saúde pública global (ALJELDAH, 2022). A resistência aos antimicrobianos (RAM) compromete a eficácia dos tratamentos, aumentando o risco de disseminação de doenças e contribuindo para desfechos clínicos adversos, incluindo a mortalidade (WHO, 2023).

A resistência bacteriana é uma característica observada em quase todos os gêneros de bactérias, e pode ser classificada em mecanismos intrínsecos ou extrínsecos. Na resistência intrínseca, as bactérias possuem características metabólicas naturais que limitam o efeito dos antibacterianos. Por outro lado, a resistência extrínseca resulta de mutações nos genes da própria bactéria ou da aquisição de genes de resistência, levando à incapacidade do antimicrobiano de ser reconhecido pela bactéria. Esses mecanismos podem incluir a modificação da permeabilidade da membrana celular, o que impede a entrada do antimicrobiano, a produção de enzimas capazes de degradar ou inativar a droga, e mutações que alteram o alvo molecular do fármaco dentro da bactéria. Essas adaptações permitem que as bactérias resistam aos efeitos dos antibacterianos, complicando o tratamento de infecções bacterianas e aumentando a necessidade de novas estratégias terapêuticas (SAGAR *et al.*, 2019).

Os custos da RAM são extremamente elevados e continuam a crescer, destacando a urgência de ações coordenadas e globais para enfrentar esse problema crescente. Agentes patogênicos resistentes a antimicrobianos são responsáveis por aproximadamente 33 mil mortes por ano na Europa e um total de 4,95 milhões de mortes em todo o mundo, resultando em custos anuais de saúde e perdas de produtividade que chegam a 1,5 bilhões de euros (EUROPEAN

COMMISSION, 2017). A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera a RAM como uma ameaça global à saúde pública, com uma perda econômica global superior a 100 trilhões de dólares (WHO, 2023).

A rápida disseminação da RAM é impulsionada por diversos fatores, como o uso indiscriminado de antimicrobianos, a ausência de regulamentação adequada, a insuficiente pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos, e a falta de conscientização tanto entre profissionais da área da saúde quanto na população em geral sobre a necessidade de utilizar antimicrobianos de forma responsável (MEINEN *et al.*, 2023).

A intensificação da produção animal, impulsionada pela crescente demanda por produtos de origem animal, tem contribuído para um aumento significativo no uso de antimicrobianos. Em muitos casos, essas drogas são administradas como medida preventiva, em vez de serem reservados exclusivamente para o tratamento de doenças diagnosticadas. Esse uso indiscriminado é consequência da falta de regulamentação e vigilância adequadas em muitos países, resultando em elevado consumo global de antimicrobianos na produção animal (FAO, [2024]; KASIMANICKAM; KASIMANICKAM; KASIMANICKAM, 2021).

Além dos impactos diretos no uso de antimicrobianos na produção animal, a disseminação de resíduos dessas substâncias no ambiente representa preocupação crescente. A contaminação do solo e da água por antimicrobianos provenientes dos dejetos animais não apenas compromete a saúde ambiental, mas também amplia a pressão seletiva sobre os microrganismos, favorecendo o desenvolvimento de RAM (FAO, [2024]). Esse fenômeno representa ameaça significativa à segurança e qualidade dos alimentos, pois animais doentes e improdutivos não podem fornecer produtos alimentares seguros e de qualidade aceitável para o consumo humano (GRAHAM *et al.*, 2019).

Diante desse cenário, é importante buscar estratégias para desenvolver novos agentes antimicrobianos eficazes e seguros para uso veterinário, com ênfase na compreensão dos mecanismos de resistência bacteriana no contexto da Saúde Única. Este capítulo abordará as principais estratégias e desafios associados ao desenvolvimento de agentes antimicrobianos para uso veterinário, visando mitigar os impactos da RAM na saúde animal e humana.

2 ABORDAGENS TRADICIONAIS DE DESENVOLVIMENTO DE ANTIMICROBIANOS

A descoberta de novos agentes antimicrobianos tem sido historicamente conduzida por meio de abordagens tradicionais, que envolvem a triagem de compostos naturais ou sintéticos

em busca de atividade antimicrobiana. A metodologia clássica de descoberta de antimicrobianos muitas vezes se baseia na identificação de microrganismos produtores de substâncias com potencial antimicrobiano, seguida pelo isolamento e caracterização dos compostos ativos. Esses compostos são então testados quanto à sua eficácia contra uma variedade de microrganismos patogênicos, utilizando ensaios *in vitro* e *in vivo* (AYON, 2023).

Um dos métodos mais tradicionais de descoberta de antimicrobianos é a triagem de produtos naturais, na qual uma ampla gama de microrganismos, especialmente aqueles encontrados no solo e em ambientes marinhos, é cultivada em laboratório. Substâncias produzidas por esses microrganismos são então testadas quanto à sua capacidade de inibição do crescimento de bactérias, fungos ou outros patógenos. Antibióticos importantes, como penicilina, estreptomicina, vancomicina, tetraciclina e rifampicina, foram descobertos utilizando essa abordagem (BOYD; TENG; FREI, 2021; LEWIS, 2020).

Vários estudos demonstraram a eficácia de compostos naturais, especialmente em ensaios *in vitro*, na inibição do crescimento e até mesmo da produção de fatores de virulência por diferentes tipos de microrganismos, englobando bactérias, fungos e parasitas. Purgato *et al.* (2021) investigou o potencial terapêutico da planta aquática *Salvinia auriculata* no tratamento da mastite bovina causada por *Staphylococcus aureus*. Os pesquisadores avaliaram as propriedades antimicrobianas e antibiofilme do extrato ativo e de compostos isolados contra nove *S. aureus* isoladas de vacas acometidas por mastite. Além disso, testaram a eficácia de uma formulação de imersão de tetos contendo *S. auriculata* usando um modelo *ex vivo* de teto excisado, com resultados promissores. O extrato de *S. auriculata* mostrou-se comparável em eficácia aos antimicrobianos comerciais na redução da contagem de *S. aureus* nos tetos excisados. Esses achados ressaltam o potencial da *S. auriculata* como uma alternativa viável e potencialmente sustentável para o tratamento da mastite bovina, indicando a necessidade de mais pesquisas para avaliar seu uso clínico na prática veterinária.

Em outro estudo conduzido por Cortes e Pierre (2024) demonstrou-se que óleos essenciais e extratos vegetais surgem como promissoras alternativas terapêuticas em comparação aos medicamentos convencionais para o tratamento da esporotricose, doença fúngica causada pelo *Sporothrix* que afeta humanos e felinos. Estudos *in vitro* foram realizados para avaliar a atividade fungistática, utilizando a Concentração Inibitória Mínima (CIM) e a Concentração Fungicida Mínima (CFM), esta última incluindo análises de viabilidade celular. Os resultados analisados indicaram que esses compostos vegetais demonstram potencial eficácia contra o fungo, particularmente em cepas de *Sporothrix brasiliensis* e *Sporothrix*

schenckii. Em geral, a perspectiva futura do uso desses antifúngicos naturais em formulações orais ou tópicas pode representar um avanço significativo no tratamento da esporotricose felina, visando minimizar suas complicações.

Os compostos naturais na medicina veterinária oferecem inúmeras vantagens significativas quando comparados com os antimicrobianos convencionais. A complexa composição desses compostos, que frequentemente inclui múltiplos componentes ativos, pode reduzir a probabilidade de desenvolvimento de RAM. Os produtos naturais tendem a ter mecanismos de ação diversificados, atuando em diversos alvos biológicos simultaneamente. Isso dificulta que os microrganismos desenvolvam resistência contra todos os componentes do composto ao mesmo tempo, ao contrário dos antimicrobianos convencionais que geralmente têm um alvo molecular específico (HERNÁNDEZ-GONZÁLEZ *et al.*, 2021).

Além da triagem de produtos naturais, a síntese química também desempenha papel importante na descoberta de novos antimicrobianos. Esta abordagem envolve a criação de novos compostos antimicrobianos através da modificação estrutural de moléculas existentes ou do design e síntese de compostos completamente novos com base em conhecimentos sobre os mecanismos de ação antimicrobiana (AMINOV, 2010; ROWE; SPRING, 2021). O estudo realizado por Acosta *et al*. (2021) investigou as propriedades antibacterianas de 39 derivados heterocíclicos, incluindo 1,3-tiazóis e 4-tiazolidinonas, contra isolados clínicos de mastite. Os resultados indicaram que dois compostos derivados de 1,3-tiazóis demonstraram atividade antibacteriana. Ambos os compostos demonstraram ser bactericidas, conforme evidenciado por seus baixos valores de CIM e concentração bactericida mínima (CBM), particularmente contra *Corynebacterium* spp. e linhagens da família Enterobacteriaceae, revelando-se promissores agentes antimicrobianos para o tratamento de mastite em vacas leiteiras.

Em outro estudo recente, Santos (2023) teve como objetivo preparar nanopartículas de ouro e prata utilizando folhas de *Spondias mombin* L. Enquanto as nanopartículas de ouro não apresentaram atividade bacteriana, as de prata associadas ao decocto mostraram significativa ação antimicrobiana, inibindo completamente bactérias Gram-positivas e Gram-negativas na concentração de 50 mg/mL. Esses resultados destacam o potencial das nanopartículas de prata derivadas de *Spondias mombin* L. para aplicações antimicrobianas.

Uma análise das principais formas de descoberta de novos fármacos revela que a estratégia mais eficaz envolve a modificação de moléculas conhecidas e ativas. A modificação molecular consiste essencialmente em sintetizar congêneres, análogos ou homólogos estruturais a partir de um protótipo com estrutura e ação biológica conhecidas. Esse processo visa desenvolver novos fármacos com maior potencial terapêutico, melhorando a atividade

específica, segurança e facilitando o manejo por profissionais de saúde (SONAWANE; BAIS; SUYASH, 2023).

3 NOVAS ABORDAGENS NO DESENVOLVIMENTO DE ANTIMICROBIANOS

As estratégias propostas têm como objetivo combater a RAM e melhorar a eficácia dos tratamentos antimicrobianos de diversas formas. Isso inclui a pesquisa de novos alvos terapêuticos para desenvolver fármacos inovadores, a inibição dos mecanismos de resistência das bactérias para aumentar a eficácia dos antimicrobianos existentes, e a utilização de fármacos que possam atingir múltiplos alvos simultaneamente (MURUGAIYAN *et al.*, 2022). É importante destacar a incorporação de peptídeos antimicrobianos, assim como a investigação de agentes como fármacos organometálicos e bacteriófagos, conforme ressaltado por Castilho *et al*. (2024).

3.1 PEPTÍDEOS ANTIMICROBIANOS

Peptídeos antimicrobianos (PAMs), produzidos por bactérias, insetos, anfíbios e mamíferos, bem como por síntese química, são possíveis candidatos para o desenho de novos agentes antimicrobianos devido às suas propriedades antimicrobianas naturais. Os peptídeos antimicrobianos não só têm atividade de amplo espectro contra bactérias, fungos e vírus, mas também têm a capacidade de contornar os mecanismos de resistência comuns que estão colocando em risco os antimicrobianos convencionais (ZHANG *et al*., 2021). Além disso, os PAMs têm efeitos benéficos na digestibilidade dos nutrientes, no desempenho do crescimento, na morfologia intestinal e na microbiota intestinal em frangos de corte e suínos. Portanto, os PAMs têm potencial como alternativas adequadas aos antimicrobianos convencionais utilizados nas indústrias suína e avícola (ZHAO *et al*., 2020).

As defensinas, catelicidinas, magaininas e bacteriocinas são exemplos de PAMs estudados por sua eficácia no tratamento de infecções comuns em animais, como mastite bovina, infecções cutâneas em cães e gatos, e infecções respiratórias em aves e suínos (DANESHI *et al*., 2023; YOUNG-SPEIRS *et al*., 2018). A interação desses PAMs com as membranas celulares dos patógenos resulta na ruptura ou permeabilização dessas membranas, levando à morte das células bacterianas. A diversidade estrutural e os diferentes mecanismos

de ação dos PAMs oferecem promissora alternativa pois representam uma estratégia eficaz na terapêutica animal (ZHAO *et al*., 2020).

O uso de PAMs isoladamente ou em combinação com medicamentos convencionais tem se mostrado eficazes no combate a diversos agentes infecciosos, principalmente bactérias multirresistentes. Estudos acrescentam que os PAMs são específicos para o seu alvo, têm baixas interações fármaco-fármaco, possuem toxicidade reduzida e apresentam reduzida susceptibilidade ao desenvolvimento de resistências. Estas vantagens tornam PAMs ferramentas atraentes para o combate contra infeções multirresistentes (CHEN *et al.*, 2024).

Por outro lado, devido à sua estrutura proteica, os PAMs estão sujeitos a lise e inativação por enzimas proteolíticas cuja concentração perto de tecidos infectados encontra-se normalmente mais elevada. A sua estabilidade físico-química é limitada, logo terá uma curta semivida de distribuição plasmática. Por estes motivos, grande parte do desafio para o uso dos peptídeos é uma veiculação apropriada para melhorar a biodisponibilidade e a estabilidade. Entre as diversas estratégias testadas para melhorar as propriedades dos peptídeos encontram-se a encapsulação, a conjugação covalente, a ciclização e alteração dos resíduos de aminoácidos (BELLOTTI; REMELLI, 2022).

3.2 FÁRMACOS ORGANOMETÁLICOS

A atividade biológica dos compostos organometálicos tem sido objeto de muitos estudos. Esses compostos são caracterizados pela presença de ligações covalentes entre átomos de metal (ouro, prata ou rustênio) e carbono, combinando a reatividade dos metais com a versatilidade dos compostos orgânicos, resultando em uma nova classe de agentes antimicrobianos potencialmente eficazes (LIANG *et al*., 2021). O interesse em antimicrobianos organometálicos e/ou inorgânicos surgiu em resposta à crise atual de RAM. Os compostos antimicrobianos atualmente em desenvolvimento são baseados em fármacos existentes, mas com pequenas modificações (CORTAT *et al*., 2023).

Os compostos organometálicos são candidatos atraentes para aplicações médicas, pois seus mecanismos de ação são frequentemente multimodais e, portanto, não são comumente acessíveis com farmacóforos puramente orgânicos. Esses compostos podem causar a ruptura das membranas celulares dos microrganismos, aumentando a permeabilidade celular e resultando na morte celular. Além disso, também podem promover a inibição da atividade de enzimas essenciais para a sobrevivência bacteriana. Outro mecanismo de ação seria a indução de estresse oxidativo, gerando espécies reativas de oxigênio (ERO) que danificam proteínas,

lipídios e ácidos nucleicos, quebrando o equilíbrio redox ao inibir a enzima tioredoxina redutase, e promovendo o acúmulo de ERO e danos celulares (ALBADA; METZLER-NOLTE, 2017). Seu mecanismo de ação multimodal aumenta as chances dos compostos organometálicos superarem a resistência das bactérias (BIEGAŃSKI *et al.*, 2021).

No estudo conduzido por Oliveira (2020), compostos derivados de hidrazonas do 5-nitroimidazol e tiossemicarbazonas foram testados contra diversas bactérias aeróbicas, revelando ausência de eficácia. No entanto, os ligantes demonstraram significativa atividade antibacteriana contra bactérias anaeróbicas Gram-positivas, incluindo *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Parabacteroides distasonis* e *Fusobacterium nucleatum*. Complexos com Cu(II), Ag(I) e Bi(III) apresentaram considerável aumento na atividade antibacteriana, indicando elevada seletividade para bactérias anaeróbicas. Estudos eletroquímicos demonstraram que esses compostos são capazes de reduzir o grupo nitro, formando o ânion radical, com potenciais de redução semelhantes aos de secnidazol e benznidazol, fármacos biorredutíveis. Além disso, complexos de Ag(I) exibiram atividade contra *Candida* (*Candida albicans*, *Candida dubliniensis*, *Candida lusitaniae* e *Candida glabrata*), sugerindo que os efeitos antifúngicos desses compostos podem ser atribuídos à presença específica do íon metálico prata(I). Complexos de prata(I) com ligantes de hidrazonas também apresentaram atividade antifúngica, com valores de CI50 inferiores ou comparáveis a antifúngicos clinicamente utilizados.

As aplicações dos metais em metalofármacos antibacterianos podem ser classificadas de formas diferentes, uma delas sendo a utilização de metais como estrutura base de novos compostos de modo a expandir e explorar novas geometrias. A construção de novos compostos com base em complexos metálicos confere maior variedade de conformações como também a construção de moléculas numa conformação tridimensional, algo que é mais difícil em moléculas orgânicas (HESS, 2021). No entanto, os principais desafios no uso de compostos organometálicos como antimicrobianos incluem sua toxicidade para células humanas e o impacto ambiental adverso. A biocompatibilidade precisa ser avaliada e otimizada para garantir segurança e eficácia no uso. Além disso, é essencial compreender os mecanismos de ação desses compostos, uma vez que podem atuar de várias maneiras, como ruptura de membranas celulares, inibição de enzimas e indução de estresse oxidativo. Pesquisas detalhadas são necessárias para maximizar a eficácia antimicrobiana e minimizar a toxicidade, otimizar a biocompatibilidade e a seletividade para uso clínico seguro (CHAKRABORTY *et al*., 2021).

3.3 BACTERIÓFAGOS

Uma alternativa inovadora para lidar com infeções multirresistentes consiste na observação da interação entre microrganismos. Um microrganismo com a capacidade de interagir e erradicar bactérias é o bacteriófago. Os bacteriófagos, ou fagos, são vírus que infectam e se replicam em bactérias. Estima-se que sejam mais abundantes do que qualquer outro microrganismo (BREIJYEH; KARAMAN, 2023).

Os bacteriófagos podem ser utilizados especificamente para combater bactérias. Basicamente existem dois tipos de ciclos de infecção para os fagos. Os fagos temperados infectam as bactérias e integram seu genoma ao cromossomo bacteriano, lisogenizando seus hospedeiros bacterianos. Em contraste, os fagos líticos infectam e injetam seu genoma na célula hospedeira, comandam a produção de milhares de novas partículas virais e causam a lise da célula hospedeira (TORRES-BARCELÓ, 2018).

Em um estudo conduzido por Nakamura *et al*. (2020), o fago phiSA012 demonstrou ampla atividade contra estafilococos, o que é relevante diante do aumento significativo de *Staphylococcus pseudintermedius* multirresistente (MDR) em hospitais veterinários. Entretanto, são necessários mais estudos para avaliar completamente a eficácia do fago *in vivo*. Além disso, o phiSA012 demonstrou atividade lítica contra a maioria das linhagens de *S. pseudintermedius* e *Staphylococcus schleiferi* multirresistente. Esses resultados sugerem que esse fago pode representar uma alternativa terapêutica frente ao desafio crescente das infecções por estafilococos multirresistentes na prática veterinária.

Como agentes antimicrobianos, os bacteriófagos possuem certas vantagens. Os bacteriófagos evoluíram juntamente com as bactérias e são extremamente específicos para as bactérias alvo por reconhecimento dos receptores de superfície. No entanto, os bacteriófagos ainda estão pouco estudados como potenciais sucessores de antimicrobiano (ALOMARI; DEC; URBAN-CHMIEL, 2021).

4 TERAPIA COMBINADA E SINERGISMO

A terapia combinada e o sinergismo representam estratégias fundamentais na busca por soluções eficazes contra microrganismos potencialmente patogênicos e multirresistentes. Diante do crescente desafio imposto pela evolução das RAM, é importante explorar abordagens terapêuticas que maximizem a eficácia dos tratamentos existentes e minimizem o

desenvolvimento de resistência e efeitos adversos (HERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ; BAQUERO, 2021).

A terapia combinada consiste na administração simultânea de dois ou mais agentes antimicrobianos com diferentes mecanismos de ação. Essa abordagem visa atacar os microrganismos de múltiplas maneiras, reduzindo assim a probabilidade de RAM e aumentando a eficácia do tratamento. Além disso, a terapia combinada pode potencializar os efeitos individuais de cada antimicrobiano, resultando em uma ação mais efetiva contra os microrganismos (ALAOUI *et al*., 2022; WORTHINGTON; MELANDER, 2013).

Silverio (2022) investigou a atividade antimicrobiana de sete peptídeos antimicrobianos intracelulares (IAPs) preditos a partir dos genomas de *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa* contra linhagens isoladas de mastite bovina. Com base nos valores de CIM, foram selecionados cinco IAPs (Sa3, Sa6, Sa7, Kp3 e Pa3) para testes de combinação com gentamicina e ciprofloxacina utilizando o ensaio de *checkerboard*. A maioria das combinações demonstrou atividade sinérgica, exceto a combinação do Pa3 com gentamicina, que mostrou atividade aditiva. Além dos testes de CIM e combinação, foram realizadas modelagens moleculares, para prever a estrutura secundária dos IAPs, e dinâmica molecular, para avaliar a estabilidade dessas estruturas em solução aquosa. Os resultados indicaram predominância de estrutura helicoidal nos IAPs, que se mostraram estáveis em ambiente aquoso. Esses achados destacam os IAPs como candidatos promissores para terapias combinadas no tratamento da mastite bovina, embora necessitem de estudos adicionais para validar essa estratégia terapêutica.

É relevante ressaltar que a terapia combinada e o sinergismo não estão isentos de desafios. A seleção dos antimicrobianos apropriados, a determinação das doses adequadas e a avaliação dos potenciais efeitos adversos são aspectos essenciais a serem considerados. Além disso, o monitoramento constante da eficácia do tratamento garante o sucesso a longo prazo dessas estratégias terapêuticas (NAMIVANDI-ZANGENEH *et al*., 2019).

5 DESAFIOS NO DESENVOLVIMENTO DE NOVOS AGENTES ANTIMICROBIANOS NA PRODUÇÃO ANIMAL

A busca por novos agentes antimicrobianos para uso veterinário é uma jornada complexa e multifacetada que envolve uma série de desafios científicos, regulatórios, éticos e econômicos. Esses desafios têm implicações diretas na segurança, eficácia e regulamentação

dos produtos desenvolvidos, bem como nas considerações éticas e econômicas relacionadas à sua comercialização e uso (MUTEEB *et al*., 2023). O Quadro 1 resume os principais desafios identificados.

Quadro 1 - Principais desafios no desenvolvimento de novos antimicrobianos na produção animal.

Desafio	**Descrição**	**Referências**
Resistência microbiana	Desenvolver novos agentes eficazes contra linhagens resistentes.	Palma, Tilocca e Roncada (2020)
Toxicidade e segurança	Considerar o impacto do uso de antimicrobianos na saúde e bem-estar dos animais tratados, garantindo que os benefícios terapêuticos superem efeitos adversos.	Costa e Maria (2022)
Eficiência terapêutica	Os novos agentes precisam ser eficazes contra uma variedade de patógenos, garantindo resolução das infecções.	Breijyeh, Jubeh e Karaman (2020)
Custos de desenvolvimento e produção	Garantir que os novos antimicrobianos sejam acessíveis a produtores de diferentes contextos socioeconômicos, promovendo a equidade no acesso aos tratamentos veterinários.	More (2020)
Cumprimento regulatório	Os novos agentes antimicrobianos devem atender a padrões regulatórios rigorosos em termos de eficácia, segurança e impacto ambiental.	Zhao *et al*. (2020)
Impacto ambiental	Desenvolver agentes com baixo impacto ambiental, uma vez que os resíduos de antimicrobianos no ambiente podem ter impactos negativos, principalmente água e solo.	Robles-Jiménez *et al*. (2021)
Aceitação pelos produtores e consumidores	Os novos agentes antimicrobianos devem ser aceitos pelos produtores de animais e pelos consumidores finais, garantindo que atendam às expectativas de sustentabilidade, segurança alimentar e bem-estar animal.	Meerza *et al*. (2022)

Fonte: Os autores.

Segundo a Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE), o investimento em novas opções terapêuticas é fundamental para combater a RAM, respondendo às necessidades de saúde e contrariar o aumento exponencial dos encargos financeiros nos sistemas de saúde do mundo. Entretanto, as grandes empresas farmacêuticas mundiais, tem demonstrado extremamente hesitantes em financiar iniciativas de investigação e desenvolvimento inicial de antimicrobianos e, em particular, de novas classes de compostos antimicrobianos, uma vez que o retorno do investimento nesta área é comumente baixo (LEWIS, 2020; NWOBODO *et al*., 2022).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A importância do desenvolvimento de novos antimicrobianos na medicina veterinária é inquestionável, dada a necessidade urgente de enfrentar a crescente resistência antimicrobiana. A disponibilidade de um arsenal terapêutico expandido garante tratamentos eficazes contra infecções bacterianas em animais, promovendo não apenas seu bem-estar, mas também a segurança dos alimentos e a saúde pública. Além disso, novos antimicrobianos com mecanismos de ação inovadores têm o potencial de superar a resistência desenvolvida pelas bactérias a medicamentos existentes, oferecendo soluções terapêuticas em cenários clínicos cada vez mais desafiadores.

A maioria dos antimicrobianos recentemente comercializados são variantes de drogas existentes. O processo de pesquisa e desenvolvimento é rigoroso, demorado e caro, com etapas que incluem descoberta, desenvolvimento pré-clínico, ensaios clínicos e aprovação regulatória. Neste contexto, é fundamental incentivar ativamente o investimento das empresas farmacêuticas na pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos. A colaboração entre setores público e privado é essencial para promover o desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos. Ao garantir a eficácia dos tratamentos veterinários, esses esforços contribuem diretamente para a proteção da saúde tanto dos animais quanto dos seres humanos.

7 AGRADECIMENTOS

A Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo – FAPES, Edital FAPES nº 03/2021 – Universal (TO nº 428/2021); Edital PDPG (Programa de Desenvolvimento da Pós-Graduação – PDPG) através do projeto “Consolidação dos Programas de Pós-Graduação – parcerias estratégicas no estado na área de Ciências Agrárias do Estado do Espírito Santo – Medicina Veterinária” (TO nº 137/2021); Edital nº 04/2022 Programa de Apoio aos Programas de Pós-Graduação Capixaba Emergentes (PROAPEM) (TO nº 378/2022); Edital FAPES nº 06/2021 Bolsa Pesquisador Capixaba – BPC (TO nº 326/2022).

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio, código de financiamento 001.

8 REFERÊNCIAS

ACOSTA, A. C. *et al*. Antimicrobial properties of heterocyclic compounds against clinical mastitis isolates. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 41, p. 1-9, 2021. DOI: https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-6862

ALAOUI, M. H. *et al*. Alternatives therapeutic approaches to conventional antibiotics: advantages, limitations and potential application in medicine. **Antibiotics**, v. 11, n. 12, p. 1-31, 2022. DOI: https://doi.org/10.3390/antibiotics11121826

ALBADA, B.; METZLER-NOLTE, N. Highly potent antibacterial organometallic peptide conjugates. **Accounts of Chemical Research**, v. 50, n. 10, p. 2510-2518, 2017. DOI: https://doi.org/10.1021/acs.accounts.7b00282

ALJELDAH, M. M. Antimicrobial resistance and its spread is a global threat. **Antibiotics**, v. 11, p. 1-14, 2022. DOI: https://doi.org/10.3390/antibiotics11081082

ALOMARI, M. M. M.; DEC, M.; URBAN-CHMIEL, R. Bacteriophages as an alternative method for control of zoonotic and foodborne pathogens. **Viruses**, v. 13, n. 12, p. 1-19, 2021. DOI: https://doi.org/10.3390/v13122348

AMINOV, R. I. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. **Frontiers in Microbiology**, v. 1, p. 1-7, 2010. DOI: https://doi.org/10.3389/fmicb.2010.00134

AYON, N. J. High-throughput screening of natural product and synthetic molecule libraries for antibacterial drug discovery. **Metabolites**, v. 13, n. 5, p. 1-61, 2023. DOI: https://doi.org/10.3390/metabo13050625

BELLOTTI, D., REMELLI, M. Lights and shadows on the therapeutic use of antimicrobial peptides. **Molecules**, v. 27, p. 1-17, 2022. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules27144584

BIEGAŃSKI, P. *et al*. Brief survey on organometalated antibacterial drugs and metal-based materials with antibacterial activity. **RSC Chemical Biology**, v. 2, n. 2, p. 368-386, 2021. DOI: https://doi.10.1039/D0CB00218F

BOYD, N. K.; TENG, C.; FREI, C. R. Brief overview of approaches and challenges in new antibiotic development: a focus on drug repurposing. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 11, p. 1-12, 2021. DOI: https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.684515

BREIJYEH, Z.; JUBEH, B.; KARAMAN, R. Resistance of Gram-negative bacteria to current antibacterial agents and approaches to resolve it. **Molecules**, v. 25, n. 6, p. 1-23, 2020. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules25061340

BREIJYEH, Z.; KARAMAN, R. Design and synthesis of novel antimicrobial agents. **Antibiotics**, v. 12, n. 3, p. 1-62, 2023. DOI: https://doi.org/10.3390/antibiotics12030628

CASTILHO, P. F. de *et al*. Challenges and promising alternatives in the fight against antimicrobial resistance. **Electronic Journal Collection Health**, v. 24, n. 5, p. 1-9, 2024. DOI: https://doi.org/10.25248/reas.e15237.2024

CHAKRABORTY, P. *et al*. An organogold compound as potential antimicrobial agent against drug-resistant bacteria: initial mechanistic insights. **ChemMedChem**, v. 16, p. 3060-3070, 2021. DOI: https://doi.org/10.1002/cmdc.202100342

CHEN, C. *et al*. Antimicrobial peptides as promising antibiotic adjuvants to combat drug-resistant pathogens. **Critical Reviews in Microbiology**, v. 50, n. 3, p. 267-284, 2024. DOI: https://doi:10.1080/1040841X.2023.2186215

CORTAT, Y. Computer-aided drug design and synthesis of rhenium clotrimazole antimicrobial agents. **Antibiotics**, v. 12, n. 3, p. 1-17, 2023. DOI: https://doi.org/10.3390/antibiotics12030619

CORTES, G. F.; PIERRE, M. B. R. Potenciais antifúngicos de origem natural para o tratamento da esporotricose felina. **Research, Society and Development**, v. 13, n. 5, p. 1-15, 2024. DOI: e6513545782-e6513545782

COSTA, M. R. da; MARIA; D, A. A systematic review on the link between animal welfare and antimicrobial use in captive animals. **Animals**, v. 12, n. 8, p. 117, 2022. DOI: https://doi.org/10.3390/ani12081025

DANESHI, M. *et al*. Expression, regulation, and function of β-defensins in the bovine mammary glands: current knowledge and future perspectives. **Animals**, v. 13, p. 1-17, 2023. DOI: https://doi.org/10.3390/ani13213372

EUROPEAN COMMISSION. **A European one health action plan against antimicrobial resistance (AMR)**. Bruxelas: 2017. Disponível em: <https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-01/amr_2017_action-plan_0.pdf>. Acesso em: 20 jun. 2024.

FAO (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS). **Antimicrobial resistance: animal production**, [2024]. Disponível em: <https://www.fao.org/nantimicrobial-resistance/key-sectors/animal-production/en/>. Acesso em: 05 jun. 2024.

GRAHAM, D. W. *et al*. Complexities in understanding antimicrobial resistance across domesticated animal, human, and environmental systems. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1441, n. 1, p. 17-30, 2019. DOI: https://doi.org/10.1111/nyas.14036

HERNÁNDEZ-GONZÁLEZ, J. C. *et al*. Bacteriocins from lactic acid bacteria. a powerful alternative as antimicrobials, probiotics, and immunomodulators in veterinary medicine. **Animals**, v. 11, p. 1-17, 2021. DOI: https://doi.org/10.3390/ani11040979

HERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ, P.; BAQUERO, L. Combination therapy as a strategy to control infections caused by multi-resistant bacteria: current review. **Current Drug Targets**, v. 23, n. 3, p. 260-265, 2021. DOI: https://doi.org/10.2174/1389450122666210614122352.

HESS, J. Rational approaches towards inorganic and organometallic antibacterials. **Biological Chemistry**, v. 403, n. 4, p. 363-375, 2021. DOI: https://doi.org/10.1515/hsz-2021-0253

KASIMANICKAM, V.; KASIMANICKAM, M.; KASIMANICKAM, R. Antibiotics use in food animal production: escalation of antimicrobial resistance: where are we now in combating AMR? **Medical Sciences**, v. 9, n. 1, p. 1-13, 2021. DOI: https://doi.org/10.3390/medsci9010014

LEWIS, K. The science of antibiotic discovery. **Cell**, v. 181, n. 1, p. 29-45, 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.056

LIANG, J. *et al*. Discovery of metal-based complexes as promising antimicrobial agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 224, p. 1-9, 2021. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113696

MEERZA, S. I. A. *et al*. US consumer attitudes toward antibiotic use in livestock production. **Sustainability**, v. 14, n. 12, p. 1-20, 2022. DOI: https://doi.org/10.3390/su14127035

MEINEN, A. *et al*. Antimicrobial resistance in Germany and Europe – a systematic review on the increasing threat accelerated by climate change. **Journal of Health Monitoring**, v. 8, p. 93-108, 2023. DOI: https://doi.org/10.25646/11404

MORE, S. J. European perspectives on efforts to reduce antimicrobial usage in food animal production. **Irish Veterinary Journal**, v. 73, n. 2, p. 1-12, 2020. DOI: https://doi.org/10.1186/s13620-019-0154-4

MURUGAIYAN, J. *et al*. Progress in alternative strategies to combat antimicrobial resistance: focus on antibiotics. **Antibiotics**, v. 11, n. 2, p. 1-37, 2022. DOI: https://doi.org/10.3390/antibiotics11020200

MUTEEB, G. *et al*. Origin of antibiotics and antibiotic resistance, and their impacts on drug development: a narrative review. **Pharmaceuticals**, v. 16, n. 11, p. 1-54, 2023. DOI: https://doi.org/10.3390/ph16111615

NAKAMURA, T. *et al*. Lytic activity of polyvalent staphylococcal bacteriophage phiSA012 and its endolysin lys-phiSA012 against antibiotic-resistant staphylococcal clinical isolates from canine skin infection sites. **Frontiers in Medicine**, v. 7, p. 1-20, 2020. DOI: https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00234

NAMIVANDI-ZANGENEH, R. et. al. Synergy between synthetic antimicrobial polymer and antibiotics: a promising platform to combat multidrug-resistant bacteria. **ACS Infectious Diseases**, v. 5, n. 8, p. 1357-1365, 2019. DOI: https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.9b00049

NWOBODO, D. *et al*. Antibiotic resistance: the challenges and some emerging strategies for tackling a global menace. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 36, n. 9, p. 1-10, 2022. DOI: https://doi.org/10.1002/jcla.24655

OLIVEIRA, A. P. A. de. **Novos candidatos a protótipos de fármacos e metalofármacos antimicrobianos e antineoplásicos biorredutíveis à base de hidrazonas e tiossemicarbazonas funcionalizadas com nitroimidazol e nitrobenzeno**. 2020. 126f. Tese

(Doutorado em Química) - Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2020.

PALMA, E.; TILOCCA, B.; RONCADA, P. Antimicrobial resistance in veterinary medicine: an overview. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 6, p. 1-21, 2020. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms21061914

PURGATO, G. A. *et al*. Salvinia auriculata: perfil químico e atividade biológica contra Staphylococcus aureus isolado de mastite bovina. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 52, p. 2401-2411, 2021. DOI: https://doi.org/10.1007/s42770-021-00595-z

ROBLES-JIMENEZ, L. E. *et al*. Worldwide traceability of antibiotic residues from livestock in wastewater and soil: a systematic review. **Animals**, v. 12, n. 1, p. 1-20, 2021. DOI: https://doi.org/10.3390/ani12010060

ROWE, S. M.; SPRING, D. R. The role of chemical synthesis in developing RiPP antibiotics. **Chemical Society Reviews**, v. 50, n. 7, p. 4245-4258, 2021. DOI: https://doi.org/10.1039/D0CS01386B

SAGAR, S. et. al. Intrinsic antibiotic resistance mechanism in bacteria. intrinsic antibiotic resistance mechanism in bacteria. In: _____. **Antibiotic resistant bacteria**: a challenge to modern medicine. Singapura: Springer, 2019. p. 69-85. DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-13-9879-7_6

SANTOS, D. A. O. D. **Síntese de nanopartículas metálicas de prata (AgNPs) e ouro (AuNPs) empregando extrato de Spondias mombin L. para potencial aplicação na medicina veterinária**. 2023. 111f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Engenharia de Materiais) - Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais, Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2023.

SHAW-TAYLOR, L. An introduction to the history of infectious diseases, epidemics and the early phases of the long-run decline in mortality. **The Economic History Review**, v. 73, n. 3, p. 1-19, 2020. DOI: https://doi.org/10.1111/ehr.13019

SILVERIO, T. R. **Análise da atividade antimicrobiana e sinérgica de peptídeos encriptados contra cepas de *Staphylococcus aureus* e *Klebsiella* sp, isolados de mastite bovina**. 2022. 70f. Dissertação (Mestrado em Ciências Genômicas e Biotecnologia) - Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Genômicas e Biotecnologia, Universidade Católica de Brasília, Brasília, 2022.

SONAWANE, S. D.; BAIS, S. K.; SUYASH, K. Novel drug design**. International Journal of Advanced Research in Science, Communication and Technology** (IJARSCT),v. 3, n. 1, p. 528-538, 2023. DOI: https://doi.org/10.48175/IJARSCT-7911

TORRES-BARCELÓ, C. The disparate effects of bacteriophages on antibiotic-resistant bacteria. **Emerging Microbes & Infections**, v. 7, n. 1, p. 1-12, 2018. DOI: https://doi.org/10.1038/s41426-018-0169-z

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). **Antimicrobial resistance**. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>. Acesso em: 05 jun. 2024.

WORTHINGTON, R. J.; MELANDER, C. Combination approaches to combat multidrug-resistant bacteria. **Trends in Biotechnology**, v. 31, n. 3, p. 177-184, 2013. DOI: https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2012.12.006

YOUNG-SPEIRS, M. *et al*. Host defense cathelicidins in cattle: types, production, bioactive functions and potential therapeutic and diagnostic applications. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 51 n. 6, p. 813-821, 2018. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.02.006

ZHANG, Q. *et al*. Antimicrobial peptides: mechanism of action, activity and clinical potential. **Military Medical Research**, v. 8, n. 48, p. 1-25, 2021. DOI: https://doi.org/10.1186/s40779-021-00343-2

ZHAO, X. *et al*. Antimicrobial peptides as novel alternatives to antibiotics. **Scientific Messenger LNUVMB**, v. 22, n. 98, p. 74-78, 2020. DOI: https://doi.org/10.32718/nvlvet9813