

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ALIMENTOS E NUTRIÇÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

Mariana Camargos de Paula

AVALIAÇÃO DO RISCO DA OCORRÊNCIA DE RESISTÊNCIA A ANTIBIÓTICOS
E/OU BACTEREMIA CAUSADAS POR BACTERIAS ÁCIDO LÁCTICAS: uma
revisão sistemática

Rio de Janeiro
2014

Mariana Camargos de Paula

AVALIAÇÃO DO RISCO DA OCORRÊNCIA DE RESISTÊNCIA A ANTIBIÓTICOS
E/OU BACTEREMIA CAUSADAS POR BACTERIAS ÁCIDO LÁCTICAS: uma
revisão sistemática

Dissertação de Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciência dos Alimentos.

Orientador: Prof. Dr. Victor Augustus Marin

Rio de Janeiro
2014

Mariana Camargos de Paula

AVALIAÇÃO DO RISCO DA OCORRÊNCIA DE RESISTÊNCIA A ANTIBIÓTICOS
E/OU BACTEREMIA CAUSADAS POR BACTERIAS ÁCIDO LÁCTICAS: uma
revisão sistemática

Dissertação de mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Alimentos
e Nutrição da Universidade Federal do
Estado do Rio de Janeiro

Aprovado em ___ / ___ / ___

BANCA EXAMINADORA

Dr. Victor Augustus Marin
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Dr. Victor Barbosa Saraiva
Instituto Federal Fluminense

Dr. Alexandre Soares
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Dedico este trabalho aos meus pais, **Paulo** e **Cleusa**, ao meu noivo **Anderson** e aos meus irmãos **Thiago** e **Camila** pelo amor, apoio e compreensão em todos os momentos da minha vida.

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, por mais uma preciosa oportunidade e conquista

Ao **Prof. Dr. Victor Augustus Marin**, por ter me acolhido e ajudado com suas preciosas pontuações

Ao **PPGAN**, que incentivou e permitiu minha liberação para o mestrado

Aos **Professores e coordenadores do PPGAN** pela dedicação

Aos colegas de mestrado **Roberta, Lisa, Iara, Daniel e Ândria**, cuja convivência foi muito além do companheirismo

A **todos**, que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste estudo, muito obrigada!

O único lugar onde o sucesso vem antes do trabalho é no dicionário.

Albert Einstein

RESUMO

Há atualmente um grande interesse, por parte de pesquisadores, comerciantes e consumidores, nos efeitos benéficos à saúde proporcionados pelas bactérias ácido lácticas (BAL). A designação “bactérias ácido lácticas” se aplica a um grupo de bactérias gram-positivas, não patogênicas, que tem o ácido láctico como produto metabólico principal e que são tradicionalmente utilizadas na fermentação de alimentos. Estas bactérias possuem ainda, propriedades funcionais. Porém, nos últimos anos, foram detectados alguns casos, em que efeitos adversos foram atribuídos ao uso destes microrganismos geralmente considerados como seguros. A maneira como ocorre a interação destas bactérias com os hospedeiros e microrganismos colonizadores ainda são, em sua maioria, desconhecidos. Existe ainda a preocupação de que a resistência aos antibióticos em BAL possa ser transferida para as espécies bacterianas patogênicas, o que complica o tratamento de uma doença ou infecção e possibilita a propagação de bactérias resistentes aos antibióticos. Para analisar a ocorrência de BAL resistentes a antibióticos e a ocorrência de bacteremia causadas por estes organismos provenientes de alimentos, este trabalho visou em primeiro lugar identificar as bactérias ácido lácticas oriundas de alimentos, e em segundo lugar avaliar seus potenciais riscos de causar resistência a antimicrobianos e bacteremia. A maioria das cepas de BAL encontradas apresentaram elevada resistência aos principais antibióticos clinicamente utilizados. A resistência mais frequentemente encontrada foi contra tetraciclina, seguida de resistência contra vancomicina e aminoglicosídeos. Bacteremia relacionada à BAL são raras e estas são mais predispostas a ocorrer em pacientes com sistema imunológico comprometido.

Palavras-chave: bactérias ácido lácticas. bacteremia. lactobacilemia. resistência a antibióticos

ABSTRACT

There is currently a great interest on the part of researchers, traders and consumers in the health benefits provided by lactic acid bacteria (LAB). The term "lactic acid bacteria" applies to a group of non-pathogenic gram-positive bacteria, which has lactic acid as a primary metabolic product and which are traditionally used in food fermentation. These bacteria also have functional properties. However, in recent years, were found some instances where adverse effects were attributed to the use of these organisms generally regarded as safe. How is the interaction of these bacteria with the host and colonizing microorganisms are still mostly unknown. There is also concern that antibiotic resistance in LAB may be transferred to pathogenic bacterial species, which complicate the treatment of a disease or infection and enables the spread of antibiotic-resistant bacteria. To analyze the occurrence of LAB resistant to antibiotics and the occurrence of bacteremia caused by these organisms from food , this study aimed firstly identify lactic acid bacteria derived from food, and secondly to assess their potential for causing antibiotic resistance and bacteremia. Most strains of BAL found were resistant to major antibiotics highly used clinically. The resistance most frequently found was against tetracycline followed by vancomycin and aminoglycosides. Bacteremia related to LAB are rare and they are more prone to occur in patients with compromised immune system.

Key-words: lactic acid bacteria. bacteremia. lactobacillemia. antibiotic resistance

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Representação esquemática simplificada das vias do metabolismo homofermentativo e heterofermentativo em bactérias lácticas do gênero <i>Lactobacillus</i>	17
Figura 2	Mecanismos de ação dos antimicrobianos	23
Figura 3	Possíveis vias de transmissão de bactérias resistentes a antibióticos de animais para seres humanos	30
Figura 4	Etapas da avaliação do risco	34
Figura 5	Etapas da revisão sistemática	37
Figura 6	Seleção dos estudos para inclusão na revisão sistemática	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Espécies de <i>Lactobacillus</i> com status QPS	19
Tabela 2	Classificação dos Antibióticos	22
Tabela 3	Resultado da estratégia de busca nas bases de dados selecionadas e número de artigos identificados.	43
Tabela 4	Teste de relevância I aplicado às referências e resumos dos artigos selecionados nas bases de dados	44
Tabela 5	Teste de relevância II aplicado na íntegra aos artigos selecionados no teste de relevância I	44
Tabela 6	Roteiro para extração de dados dos artigos incluídos na revisão sistemática da literatura	45
Tabela 7	Quantidade de cepas, artigos e estudos encontrados com resistência antibiótica	47
Tabela 8	Distribuição das características dos estudos incluídos na revisão sistemática sobre resistência a antibióticos	48
Tabela 9	Bactérias ácido lácticas encontradas nos estudos e a quantidade de estudos que aparecem	50
Tabela 10	Antibióticos encontrados nos estudos e a quantidade de estudos em que aparecem	51
Tabela 11	Características das referências incluídas na avaliação do risco de BAL causarem bacteremia	59
Tabela 12	Característica dos estudos incluídos na revisão sobre bacteremia	60

LISTA DE SÍMBOLOS

BAL	Bactérias ácido lácticas
EFSA	European Food Safety Authority
GRAS	Generally Recognized as Safe
QPS	Qualified Presumption of Safety
EC	European Commission
OMS	Organização Mundial de Saúde
WHO	World Health Organization
PBP	Penicillin Binding Protein
FDA	Food and Drug Administration
PABA	Ácido paraminobenzóico
UE	União Européia
EUA	Estados Unidos da América
GI	Gastrointestinal
CLSI	Clinical and Laboratory Standards
NCCLS	National Committee on Clinical Laboratory Standards
PCR	Polymerase Chain Reaction
FAO	Food and Agriculture Organization
PBE	Prática Baseada em Evidências
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
MIC	Minimum inhibitory concentration

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	13
2.	OBJETIVO	15
2.1.	Objetivo Geral	15
2.2.	Objetivos Específicos	15
3.	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
3.1.	Bactérias ácido-lácticas	16
3.1.1.	Caracterização em nível de gênero	16
3.1.2.	Caracterização homo ou heterofermentativa	17
3.1.3.	Segurança de bactérias ácido lácticas	18
3.2.	Antibióticos	20
3.2.1.	Definição	20
3.2.2.	Classificação e mecanismo de ação	21
3.3.	Resistência a antibióticos	25
3.3.1.	Mecanismo de resistência a antibióticos	26
3.3.2.	Resistência a antibióticos na cadeia alimentar	28
3.3.3.	Determinação de resistência a antibióticos	30
3.4.	Bacteremia	31
3.4.1	Bacteremia causada por bactérias ácido-lácticas	32
3.5.	Avaliação do risco	34
4.	REFERENCIAL TEÓRICO METODOLÓGICO	36

5.	PERCURSO METODOLÓGICO	40
5.1.	Questão norteadora	40
5.2.	Descritores	40
5.3.	Crerios para inclus3o de artigos	40
5.4.	Crerios para exclus3o de artigos	40
5.5.	Busca eletr3nica	41
6.	RESULTADOS E DISCUSS3O	43
6.1.	Base de dados	43
6.2.	Sele33o dos estudos	43
6.3.	Resultados da sele33o dos estudos inclu3dos na revis3o sistem3tica	45
6.4.	Caracter3sticas dos estudos inclu3dos na revis3o sistem3tica	47
6.4.1.	Resist3ncia a antibi3ticos	47
6.4.2.	Bacteremia	59
7.	CONCLUS3ES	62
8.	REFER3NCIAS BIBLIOGR3FICAS	63

1. INTRODUÇÃO

Riscos de agentes microbiológicos (bactérias patogênicas, vírus e parasitas) são um motivo de grande preocupação com a segurança alimentar e a saúde humana (MAGNÚSSON *et al.*, 2012).

Diversos microrganismos vêm sendo utilizados ao longo dos tempos para fins tecnológicos, quer na alimentação humana, quer na alimentação animal. Alguns possuem uma longa história de utilização e outros são pouco conhecidos, podendo representar perigo para os consumidores. Portanto é necessário que se estabeleça uma avaliação formal dos riscos relativos ao seu uso, de modo a poderem ser utilizados com segurança sem prejuízo à saúde dos consumidores e nem desrespeitarem os requisitos legislativos estabelecidos pela Autoridade de Segurança Alimentar Europeia (EFSA). Neste grupo de microrganismos com interesse tecnológico e terapêutico incluem-se as bactérias ácido lácticas (BAL) (BADARÓ *et al.*, 2009).

As bactérias lácticas são um grupo heterogêneo de bactérias, sendo muitas delas geralmente reconhecidas como seguras (GRAS) ou presumidamente qualificadas como seguras (QPS). Estas bactérias são largamente encontradas na natureza, incluindo no trato gastrointestinal e urogenitais dos humanos e animais, e estão presentes em muitos alimentos fermentados como pepinos salgados, azeitonas marinadas, alcaparras, salame e em diferentes produtos à base de leite, como queijos e iogurtes. As bactérias ácido lácticas são associadas a estes produtos lácteos e fermentados de maneira intencional quando adicionadas como cultura *starter* ou devido a sua presença natural, levando a uma fermentação espontânea. Certas bactérias ácido lácticas são também utilizadas como probióticos sendo adicionadas para conferir benefícios de saúde para os consumidores. Assim, bactérias ácido lácticas são economicamente muito importantes para a indústria de alimentação humana (PIARD *et al.*, 2011).

Em função da sua longa história de uso, de ser parte normal da microflora e principalmente por não estarem associadas a efeitos patogênicos, BAL são geralmente consideradas como seguras (GRAS) ou presumidamente qualificadas como seguras (QPS) (GAISER *et al.*, 2011; ZHANG *et al.*, 2012). Alguns estudos vêm mostrando que uma pequena porção da população pode estar com risco de

efeitos adversos após a administração destes microrganismos (REID, 2006; BESSELINK *et al*, 2008; SANDERS *et al*, 2010).

Os mecanismos de interação destes microrganismos com o hospedeiro e os microrganismos colonizadores são em grande parte desconhecidos. Com isto, a interpretação de tais efeitos é difícil, e assim, a relevância ainda não é bem compreendida (SANDERS *et al*, 2010). Outro motivo de preocupação é que a resistência aos antibióticos em BAL possa ser transferida para as espécies bacterianas patogênicas, o que possivelmente complica o tratamento de uma doença ou infecção e possibilita a propagação de bactérias resistentes aos antibióticos (MAGNÚSSON *et al*, 2012).

De acordo com a Comissão Européia (EC) (2005), estima-se que entre um e dez milhões de toneladas de antibióticos foram liberados na biosfera durante os últimos 60 anos. O que levou a uma forte pressão seletiva para o aparecimento de estirpes bacterianas resistentes. Grande parte da preocupação era sobre bactérias patogênicas e suas resistências a antibióticos, uma vez que as infecções causadas por estes microrganismos resistentes não só são mais difíceis de tratar, mas o tratamento é muito mais caro, por ser mais intensivo e por consumir mais tempo em cuidados necessários nestes casos.

Diante deste contexto, foi realizada uma revisão sistemática da literatura, utilizando a avaliação de risco de bactérias lácticas. O estudo teve como questão norteadora: **As bactérias ácido lácticas oferecem riscos à saúde humana?**

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Avaliar, através de evidência científica na literatura, os riscos que bactérias ácido lácticas oferecem à saúde.

2.2. Objetivos Específicos

Avaliar:

- se podem causar bacteremia;
- se possuem resistência aos antibióticos;
- obtenção de revisão sistemática.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Bactérias ácido-lácticas

3.1.1. Caracterização em nível de gênero

Bactérias lácticas ou bactérias ácido-lácticas (BAL) são um grupo de microrganismos caracterizadas como Gram-positivas, não formadoras de esporos, não móveis, não redutoras de nitrato a nitrito, catalase negativas e com carência de citocromo. Crescem anaerobicamente, porém a maioria não é sensível ao O₂ e podem crescer tanto em sua presença quanto em sua ausência, sendo então anaeróbios aerotolerantes (TORO, 2005; MOZZI *et. al*, 2010).

Morfologicamente, as bactérias lácticas podem estar distribuídas em cocos, bacilos ou bastões regulares e bacilos ou bastões irregulares (TORO, 2005).

As bactérias lácticas sobrevivem em presença de um pH relativamente baixo diferentemente de outros grupos microbianos com metabolismo respiratório. Esta característica é importante, pois capacita as BAL a eliminar competição da maioria de outras bactérias em ambientes ricos em nutrientes. As bactérias lácticas possuem ainda um sistema de transporte simultâneo de ácido láctico e prótons para o exterior celular, que contribuem para a homeostase do pH interno e originam energia (TORO, 2005, BERNARDEAU *et. al*, 2008).

As BAL podem, ainda, ser classificadas de acordo com sua temperatura de crescimento em mesofílicas e termofílicas. As mesofílicas crescem a uma temperatura ótima por volta de 30 °C e as termofílicas crescem a uma temperatura ótima de 42 °C (SYBESMA *et. al*, 2006).

A presença deste tipo de microrganismos pode ser desejada na produção de alimentos, como leites fermentados, iogurtes, queijos, bem como no processamento de carnes, bebidas alcoólicas e vegetais. No entanto, em algumas situações, as BAL também podem ser responsáveis pela produção de sabores e aromas indesejáveis. A produção destes compostos indesejáveis ocorre porque estas bactérias são tolerantes à temperaturas elevadas, ao baixo pH e por possuírem habilidade de crescimento extremamente rápida (NARENDRANATH *et al*, 1997).

Os mais importantes gêneros de BAL são *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Pediococcus*, *Leuconostoc*, *Weissella*, *Carnobacterium* e *Tetragenococcus* (DANIEL *et al.*, 2011).

3.1.2. Caracterização homo ou heterofermentativa

As bactérias lácticas possuem elevadas exigências nutricionais em relação ao substrato, possuindo metabolismo fermentativo estritamente sacarolítico. Com base nos produtos finais da fermentação podem se distinguir em dois grupos: as homofermentativas e as heterofermentativas (Figura 1). As homofermentativas produzem ácido láctico como o principal produto da fermentação da glicose, enquanto que as heterofermentativas produzem, além de ácido láctico, substâncias como dióxido de carbono, ácido acético, etanol, aldeído e diacetil. Nenhuma bactéria láctica produz ácidos voláteis com mais de dois átomos de carbono (MARTINS *et al.*, 2006; GONÇALVES, 2009).

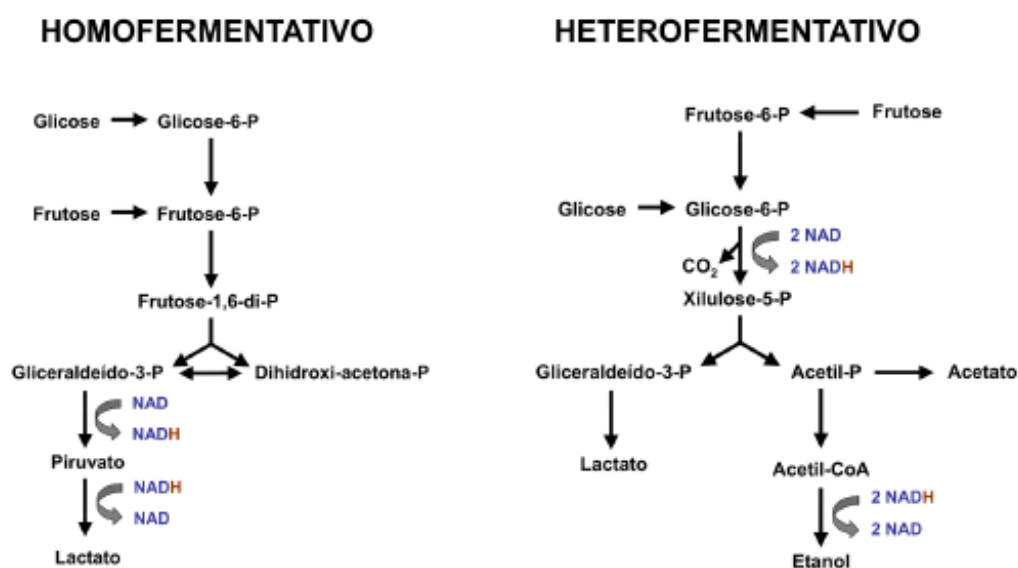
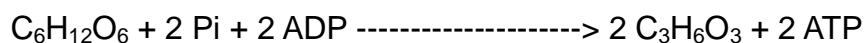


Figura 1: Representação esquemática simplificada das vias do metabolismo homofermentativo e heterofermentativo em bactérias lácticas do gênero *Lactobacillus* (GOMES, 2009).

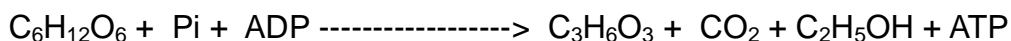
No grupo das homofermentativas, as hexoses são convertidas, quase exclusivamente, em ácido láctico pela via Embden-Meyerhof ou glicólise. Neste grupo

onde um mol de glicose ou qualquer substrato glicosídico é degradado a dois moles de ácido láctico, sem oxigênio molecular. Apresenta duas fases: na primeira a glicose é fosforilada por ATP e clivada para formar gliceraldeído fosfato. Na segunda, o gliceraldeído fosfato é convertido a ácido láctico numa série de reações de óxido-redução, que estão acopladas por meio de moléculas de NADH e NAD à fosforização do ADP para permitir a continuidade dos ciclos de fermentação subsequentes (BRIANS & WARNER, 2003; GONÇALVES, 2009).

O piruvato é reduzido a ácido láctico pela enzima lactato-desidrogenase, onde o NADH como doador de hidrogênio. Nesta via são formadas quatro moléculas de ATP por cada molécula de glicose fermentada, mas como são consumidas duas moléculas a produção líquida é de duas moléculas de ATP por molécula de glicose fermentada, como mostra a reação a seguir (TORO, 2005).



Já no grupo das heterofermentativas, as bactérias utilizam a via das pentoses-fosfato ou via de Dickens. Nesta via, as hexoses são fermentadas a ácido láctico em 50% e o resto, dióxido de carbono, álcool, ácido acético, fórmico, entre outros, paralelamente com duas moléculas de ATP e NADH₂NAD para permitir a continuação do processo de fermentação. A reação abaixo ilustra o processo heterofermentativo de bactérias lácticas (GONÇALVES, 2009).



3.1.3. Segurança de bactérias ácido lácticas

As bactérias lácticas têm sido utilizadas em todo o mundo em várias fermentações de alimentos. Além disso, BAL têm intencionalmente sido adicionadas como probióticos, a fim de alcançar efeitos benéficos sobre a saúde dos seres humanos e animais. Membros de espécies de *Lactobacillus* são geralmente reconhecidas como seguras (GRAS), uma vez que elas têm uma longa história de uso (DONOHUE, 2004).

No entanto, a grande variabilidade de BAL e outros microrganismos exigem uma avaliação mais detalhada da segurança. Devido à aparente necessidade de desenvolver uma ferramenta para a definição de prioridades associados com o risco de usar essas bactérias produção de alimentos, a EFSA tem considerado a melhor forma de realizar uma avaliação formal da segurança. Assim, um sistema foi proposto para fazer uma avaliação de segurança pré-comercialização de selecionados grupos de microrganismos de uma levando a concessão de uma "Presunção de Segurança Qualificada" (QPS). Portanto, a EFSA propôs que a avaliação da segurança de um grupo taxonômico definido, tal como um gênero ou grupo de espécies relacionadas poderia ser feito com base no estabelecimento da identidade, possível patogenicidade e uso final (EC, 2007).

Assim EFSA afirmou (2007) que, hoje, um total de 33 espécies de *Lactobacillus* podem ser consideradas como tendo status QPS (EC, 2007); estas espécies estão mostradas na Tabela 1.

Tabela 1: Espécies de *Lactobacillus* com status QPS (EC, 2007).

<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Lactobacillus farciminis</i>	<i>Lactobacillus paracasei</i>
<i>Lactobacillus amylolyticus</i>	<i>Lactobacillus fermentum</i>	<i>Lactobacillus paraplantarum</i>
<i>Lactobacillus amylovorus</i>	<i>Lactobacillus gallinarum</i>	<i>Lactobacillus pentosus</i>
<i>Lactobacillus alimentarius</i>	<i>Lactobacillus gasseri</i>	<i>Lactobacillus plantarum</i>
<i>Lactobacillus aviaries</i>	<i>Lactobacillus helveticus</i>	<i>Lactobacillus pontis</i>
<i>Lactobacillus brevis</i>	<i>Lactobacillus hilgardii</i>	<i>Lactobacillus reuteri</i>
<i>Lactobacillus buchneri</i>	<i>Lactobacillus johnsonii</i>	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>
<i>Lactobacillus casei</i>	<i>Lactobacillus kefiranofaciens</i>	<i>Lactobacillus sakei</i>
<i>Lactobacillus crispatus</i>	<i>Lactobacillus kefiri</i>	<i>Lactobacillus salivarius</i>
<i>Lactobacillus curvatus</i>	<i>Lactobacillus mucosae</i>	<i>Lactobacillus sanfranciscensis</i>
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	<i>Lactobacillus panis</i>	<i>Lactobacillus zeae</i>

Além de espécies *Lactobacillus*, também foram concedidas status QPS a outras espécies BAL. Elas incluem três *Leuconostocs*, (*Ln. citreum*, *Ln. actis* e *Ln. mesenteroides*), três *Pediococos* (*P. acidilactici*, *P. dextrinicus* e *P. pentosaceus*), *Lc. lactis* e *Streptococcus thermophilus* (EC, 2007).

Uma das dificuldades na abordagem QPS é a dificuldade de aplicar uma abordagem de estirpe para estirpe de culturas microbianas indefinidas, como são encontradas em muitos alimentos fermentados, tais como salames e queijos; onde a fermentação é baseada no uso dessas culturas indefinidas e/ou na reutilização de

uma fração de produção anterior (ROSSETTI *et al.*, 2009). Desde que investigações sistemáticas raramente têm sido realizadas, não há base de conhecimento disponível para estes microrganismos. No entanto, em muitos casos, existe uma longa e documentada história de uso seguro de BAL em alimentos.

Algumas BAL também têm sido associadas com doenças, embora isso ocorra em casos muito raros, onde elas podem causar infecções oportunistas em pessoas com doenças subjacentes graves. BAL foram isoladas de endocardite, bacteremia, corrente sanguínea e infecções locais (ISHIBASHI & YAMAZAKI, 2001; CANNON *et al.*, 2005). Na maioria dos casos, a bactéria infectante demonstrou ser de origem hospedeira. No entanto, existem alguns casos em que a infecção tem também sido associada com o consumo de probióticos.

Um dos aspectos mais importantes da segurança de BAL é a sua resistência em relação às drogas antimicrobianas que podem ser transferidas para outras espécies de bactérias, possivelmente patogênicas.

3.2. Antibióticos

3.2.1. Definição

Antibiótico é uma droga com capacidade de interagir com microrganismos mono ou pluricelulares que causam infecções no organismo. Se as primeiras substâncias descobertas eram produzidas por fungos e bactérias, atualmente podem ser sintetizadas em laboratórios farmacêuticos e têm a capacidade de impedir ou dificultar a manutenção de certo grupo de células vivas.

A segunda Guerra Mundial foi um forte propulsor da indústria química e farmacêutica. Neste período, surgiram novas sulfas de ação mais prolongada, como o sulfametoxazol e as primeiras penicilinas de uso clínico (DIXON, 2006). Alexander Fleming descobriu a penicilina em 1928, mas somente em 1940 Chain, Florey e colaboradores conseguiram isolá-la das culturas do *Penicillium*, purificar o composto, e realizar os primeiros ensaios clínicos com a droga. A demonstração do efeito terapêutico da penicilina G estimulou a busca por novas substâncias antinfeciosas originadas do metabolismo de microrganismos (FERNANDES, 2006). As pesquisas realizadas nos anos seguintes levaram à descoberta da estreptomicina,

cefalosporina C, eritromicina, tetraciclina, cloromicetina e de outros antibióticos naturais, obtidos de fungos ou de bactérias do meio ambiente. A maioria dos antibióticos naturais usados na prática médica é originada de fungos pertencentes aos gêneros *Penicillium*, *Cephalosporium* e *Micromonospora*, e de bactérias dos gêneros *Bacillus* e *Streptomyces*. As drogas antimicrobianas de origem semi-sintética empregadas na atualidade 10 derivam de compostos como penicilina, cefalosporina, tetraciclina e eritromicina (TAVARES, 2002; WRIGHT *et al.*, 2007).

A utilização de antibióticos em pacientes ambulatoriais corresponde a aproximadamente dois terços de todas as vendas de antibióticos utilizados mundialmente. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), os antibióticos têm sido empregados muitas vezes inapropriadamente e, em diversas situações clínicas, sem base em evidências que comprovem sua real indicação. Os antibióticos são usados desnecessariamente até 60% dos casos de infecções respiratórias, e em quase 40% dos casos de diarreia em países em desenvolvimento, uma vez que predominam as infecções virais e /ou parasitárias. Segundo a OMS, o uso de antibióticos mesmo quando são formalmente prescritos, pode ser desnecessário em até 50% dos casos (WHO, 2010).

O abuso e emprego desnecessário dos antibióticos estão associados a múltiplos fatores, dentre eles à prescrição, à dispensação incorreta e à automedicação. Um percentual considerável ocorre sem prescrição médica, isto é, pela automedicação. Em alguns países, antimicrobianos são utilizados sem receita médica em até dois terços das ocasiões. Estima-se que 80 milhões de brasileiros são adeptos da automedicação, sendo o Brasil o quinto país do mundo que mais se automedica (FREITAS, 2012).

O uso de antimicrobianos sem prescrição médica, isto é, pela automedicação, está diretamente relacionado com a prevalência da resistência antimicrobiana, que por sua vez, contribui para a seleção de bactérias que se tornam resistentes aos antibióticos, criando um círculo vicioso (GRIGORYAN *et al.*, 2006).

3.2.2. Classificação e mecanismo de ação

Os antibióticos podem ser classificados de diversas formas. A maneira mais comum de classificá-los é de acordo com o modo de ação contra o organismo

infectante, podendo também ser classificados conforme sua estrutura química e quanto ao espectro de ação que pode ser largo (compostos ativos contra bactérias gram-positivas e bactérias gram-negativas), baixo (compostos efetivos contra um grupo restrito de bactérias) e intermediário (substâncias com atividade contra algumas espécies bacterianas gram-negativas) o que dependerá da espécie bacteriana os quais estes são ativos (GUIMARÃES *et al.*, 2010). A Tabela 2 mostra estas classificações.

Tabela 2: Classificação dos Antibióticos (TRABULSI *et al.*, 1999).

Classificação	Tipos	Exemplo
Mecanismo de ação	- Interfere na biossíntese e estrutura da parede celular	Penicilinas, cefalosporinas, vancomicinas
	- Interfere na permeabilidade e estrutura da membrana celular	Polimixinas
	- Interfere na biossíntese protéica	Tetraciclina, eritromicina, cloranfenicol, amicacina
	- interfere na estrutura dos ácidos nucleicos	Sulfonamidas, trimetoprima, quinolonas
Estrutura química	B-lactâmicos	Penicilinas, cefalosporinas
	Aminoglicosídeos	Estreptomicina, gentamicina
	Tetraciclinas	Tetraciclina
	Rifampicinas	Rifampicina
	Macrolídeos	Eritromicina
	Polipeptídeos	Polimixina, bacitracina
	Cloranfenicol	Cloranfenicol
	Quinolonas	Ácido nalidíxico, ciprofloxacina
	Sulfonamidas	Sulfametazol
	Trimetoprim	Trimetoprim
Metronidazol	Metronidazol	
Espectro de ação	Largo	Quinolonas, tetraciclinas
	Baixo	Penicilina, aminoglicosídeos
	Intermediário	Ampicilina, amoxicilina
Efeito na bactéria	Bactericida	Quinolonas, penicilina

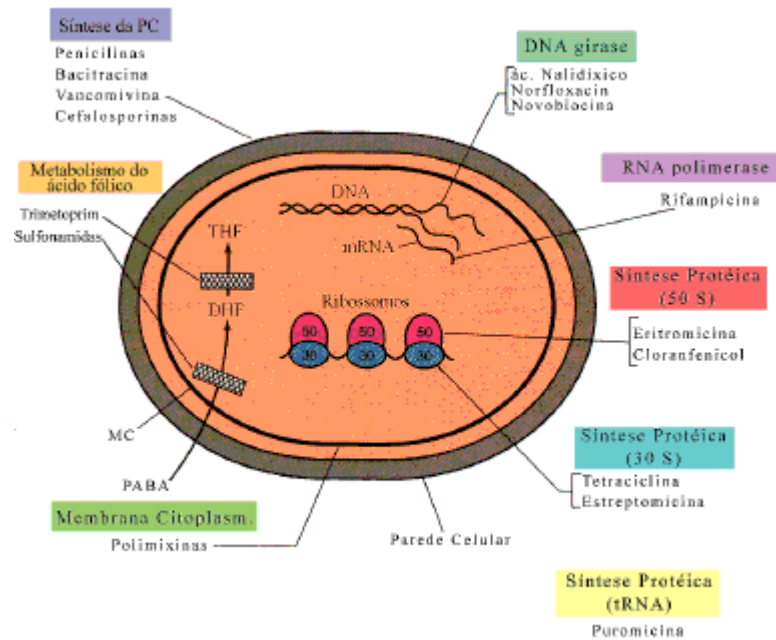


Figura 2: Mecanismos de ação dos antimicrobianos (MADIGAN *et al.*, 2010).

A atividade dos antimicrobianos depende da ligação dos mesmos aos seus alvos bioquímicos, com saturação suficiente para bloquear a função celular normal e deter o crescimento microbiano. A Figura 2 mostra um destes alvos que é a parede celular, cuja estrutura única oferece importantes componentes para ligação de muitos antimicrobianos. As penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e monobactâmicos contêm em sua estrutura um anel betalactâmico, que interage com proteínas denominadas PBPs (*Penicillin Binding Protein*), inibindo a reação de transpeptidação, responsável pela ligação entre as cadeias de tetrapeptídeos do peptideoglicano. Com isso, há o impedimento da formação das ligações entre os tetrapeptídeos de cadeias adjacentes do peptideoglicano, ocasionando uma perda na rigidez da parede celular. Acredita-se, também, que tais drogas podem atuar promovendo a ativação de enzimas autolíticas, resultando na degradação da parede (FISHER *et al.*, 2005). A vancomicina (glicopeptídeo), por sua vez, se liga covalentemente à extremidade do pentapeptídeo (D-Ala-D-Ala) e o complexo formado com o precursor do peptideoglicano previne a ação das transglicosilases e das transpeptidases (WRIGHT, 2007).

Outro exemplo de mecanismo de ação dos antibióticos ilustrados na Figura 2 é a inibição da síntese proteica. Neste grupo estão os macrolídeos, como eritromicina, claritromicina e azitromicina, e as lincozamidas, que se ligam à subunidade ribossomal 50S e inibem a translocação do complexo ribossômico. A linezolina e os aminoglicosídeos (estreptomicina, gentamicina, canamicina,) interferem com a formação do complexo de iniciação, a primeira interagindo com a subunidade 50S do ribossomo, e os últimos com a subunidade 30S. As tetraciclina também se ligam à subunidade ribossomal 30S (sítio A), impedindo a ligação do aminoacetil-tRNA, enquanto o cloranfenicol se liga à subunidade ribossomal 50S, inibindo a ligação do tRNA e da peptidil transferase e, assim, a elongação do peptídeo (TENSON & MANKIN, 2006).

As quinolonas (ácido nalidíxico, ciprofloxacino, norfloxacino, entre outros) e a novobiocina previnem a replicação do DNA e a transcrição por meio da inibição da DNA girase ou da topoisomerase IV. A transcrição do RNA é inibida pela atividade da rifampicina sobre a RNA polimerase (HAWKEY, 2003).

Polimixinas atuam como agentes tensoativos catiônicos, que rompem a estrutura dos fosfolípidios da membrana celular e aumentam a permeabilidade da célula. São extremamente eficientes contra gram negativos, pois afetam tanto a membrana citoplasmática como a membrana externa da parede celular (KAYE, 2004). A daptomicina, um lipopeptídeo aprovado pelo FDA em 2003, também atua nos fosfolídeos, promovendo rápida despolarização da membrana celular, com conseqüente perda do potencial de membrana e inibição de todo metabolismo celular (STRAUS & HANCOCK, 2006).

Outro importante mecanismo de ação é o antagonismo metabólico, que ocorre, geralmente, por meio de inibição competitiva. Neste grupo se destacam o trimetoprim e as sulfonamidas, que afetam enzimas da via metabólica do ácido fólico. A isoniazida afeta o metabolismo do NAD ou piridoxal, inibindo a síntese do ácido micólico - “fator corda” (TAVARES, 2002).

3.3. Resistência a antibióticos

A resistência às drogas antimicrobianas é definida como a capacidade adquirida por um organismo de resistir a um agente quimioterápico ao qual este é normalmente sensível (MADIGAN et al., 2004).

A resistência bacteriana pode ocorrer por mutações (deleções, inserções ou mutações de ponto), propagação clonal ou por transferência horizontal de genes de resistência localizados em vários tipos de elementos genéticos móveis (NORMARK & NORMARK, 2002; KAPIL, 2005). A transferência horizontal de genes pode ocorrer através de bacteriófagos (transdução), plasmídeos (conjugação) e inserção direta de DNA bacteriano de bactérias lisadas no ambiente (transformação) (JAWETZ, et al., 2001).

A drástica melhoria na mortalidade e morbidade causadas pelas doenças infecciosas desde o início da utilização dos antimicrobianos conduziu a comunidade médica e científica a uma grande euforia e satisfação. Entretanto, o uso impróprio e abusivo dos antibióticos em detrimento a medidas preventivas de infecção levou ao surgimento de bactérias resistentes que, sob a pressão seletiva dos antibióticos, se disseminaram por todas as regiões do planeta (KAPIL, 2005).

Ao descobrir a penicilina em 1928, Fleming foi o primeiro observador da resistência natural dos microrganismos aos antibióticos, descrevendo bactérias do grupo coli-tifóide e *Pseudomonas aeruginosa* (*Bacillus pyocyaneus*) que não eram inibidas pelo antibiótico (TAVARES, 2002). A resistência natural ou intrínseca faz parte das características biológicas primitivas dos microrganismos. Resulta da expressão de genes que codificam estruturas ou mecanismos que impedem a ação do antimicrobiano sobre seu alvo (WANNAMACHER, 2004).

Atualmente, a resistência bacteriana adquirida é descrita em, praticamente, todas as espécies de bactérias, conhecendo-se detalhes dos mecanismos de aquisição de resistência e dos mecanismos moleculares da manifestação da resistência. A resistência adquirida tem origem genética e decorre de modificações na estrutura ou no funcionamento da célula bacteriana que bloqueiam a ação dos antimicrobianos. Este tipo de resistência é o mais importante devido à crescente participação de microrganismos com resistência adquirida na gênese de quadros clínicos infecciosos (HOEFLER et al, 2006).

A seleção natural de linhagens resistentes promovida pelo uso descontrolado dos antimicrobianos criou uma competição entre a tecnologia da indústria farmacêutica e a evolução microbiana. A cada novo antimicrobiano introduzido na prática clínica se segue o desenvolvimento da resistência bacteriana ao mesmo. Durante as décadas iniciais da era antibiótica, a taxa de desenvolvimento de novas drogas e os padrões de uso eram de tal ordem que, quando a resistência a determinado agente antimicrobiano era detectada, este era prontamente substituído por um novo composto para tratar o patógeno resistente. Entretanto, nos últimos quinze anos, ocorreu uma aceleração no surgimento de bactérias multi-resistentes, que não foi acompanhada pela indústria farmacêutica, dificultando o controle e o tratamento de diversas infecções, especialmente as de origem hospitalar (TAVARES, 2002; SHEA, 2003; FERNANDES, 2006).

3.3.1. Mecanismo de resistência a antibióticos

A base genética para o desenvolvimento de resistência a antibióticos em bactérias na cadeia alimentar baseia-se em dois fatos. Em primeiro lugar, as bactérias devem entrar em contato com o agente antimicrobiano em preocupação, e em segundo lugar, a resistência contra o antibiótico deve se desenvolver (KHACHATOURIANS, 1998; LEVY & MARSHALL, 2004). Resistência contra um determinado agente antimicrobiano pode ser inerente em uma espécie bacteriana, esta é referida como resistência intrínseca ou "resistência natural". Neste caso, a resistência é típica para todas as estirpes de uma espécie particular. Em contraste, a resistência considerada como adquirida, é quando uma cepa de uma espécie normalmente sensível torna-se resistente a uma droga antimicrobiana (EC, 2008).

Os genes de resistência a antibióticos podem ser transmitidos de uma bactéria para outra por meio de vários mecanismos. Resistência intrínseca é estimada a apresentar um potencial mínimo de propagação horizontal (entre diferentes espécies de bactérias), como tem sido demonstrado, por exemplo, com o determinante de resistência à vancomicina cromossômico da estirpe *Lactobacillus rhamnosus* GG (TYNKKYNEN *et al.*, 1998). Semelhante à resistência intrínseca, resistência adquirida geralmente possui um baixo risco de disseminação horizontal, quando a resistência é um resultado de uma mutação cromossômica. Em contraste,

a resistência adquirida é considerada como tendo um potencial mais elevado para a disseminação horizontal de resistência a antibióticos, quando os genes de resistência estão presentes em elementos genéticos móveis (plasmídeos e transposons). (KHACHATOURIANS, 1998; EC, 2008).

Antimicrobianos podem ser divididos em diferentes grupos com base em seus mecanismos de ação. Hoje, existem mais de 250 antibióticos disponíveis para uso terapêutico (mais de 100 deles são β -lactâmicos), mas essas drogas agem apenas contra alguns diferentes sítios de ação bacterianos (VAN DEN BOGAARD & STOBBERINGH, 1996). Esses locais de ação incluem a síntese da parede celular, síntese de proteínas (direcionando para 30S, 50S ou tRNA), DNA-girase ou metabolismo do ácido fólico (NEU, 1992).

A produção de beta-lactamases é o principal mecanismo de resistência das bactérias gram negativas aos beta-lactâmicos. A primeira beta-lactamase foi identificada em *Escherichia coli*, durante estudos para a utilização de penicilina na prática médica. O grau de resistência da bactéria depende da quantidade de enzima produzida, da habilidade dessa enzima em hidrolisar o antimicrobiano em questão (potência) e da velocidade com que o beta-lactâmico penetra pela membrana externa da bactéria (permeabilidade da membrana). A produção de beta-lactamases pode, também, ser responsável pela resistência de bactérias gram positivas a drogas como penicilina e ampicilina (BRADFORD, 2001).

O desenvolvimento de enzimas que degradam (beta-lactamases) ou alteram (aminoglicosídeo cinases) a estrutura química do agente antimicrobiano pode ocorrer em qualquer espécie bacteriana. Exemplos clássicos são os estafilococos resistentes à penicilina, produtores de beta-lactamases, e bactérias Gram negativas produtoras de enzimas de adenilação, fosforilação, ou acetilação, que alteram e inativam os aminoglicosídeos (WRIGHT, 2005).

A modificação da permeabilidade da membrana externa ao fármaco é outra estratégia de defesa das bactérias contra a ação de antimicrobianos. As porinas, que facilitam a entrada de pequenas moléculas na célula, passivamente excluem muitos antibióticos. Em bactérias Gram positivas, a ausência da membrana externa resulta em uma maior sensibilidade a muitos compostos antimicrobianos (ACHOUAK *et al.*, 2001).

A alteração do sítio de ação do antimicrobiano parece ser o mais específico dos mecanismos de resistência. A resistência aos aminoglicosídeos está associada a uma perda ou alteração de uma proteína específica na subunidade 30S do ribossomo bacteriano, que atua como sítio de ligação em microrganismos suscetíveis. Os microrganismos resistentes à eritromicina possuem um receptor alterado na subunidade 50S do ribossomo, resultante da metilação de um RNA ribossômico 23S. A resistência a algumas penicilinas e cefalosporinas pode depender da perda ou alteração de PBPs (LAMBERT, 2005).

O desenvolvimento de uma via metabólica alternativa, que se desvia da reação inibida pelo fármaco é outra forma de resistência bacteriana. Algumas bactérias resistentes às sulfonamidas não precisam do PABA extracelular. Como nas células de mamíferos, são capazes de utilizar ácido fólico pré-formado. Além disso, algumas bactérias são capazes de elaborar enzimas modificadas que, embora mantenham sua função metabólica, são menos afetadas pelo fármaco do que as enzimas no microrganismo susceptível (TAVARES, 2002).

A retirada da droga do meio intracelular é a forma mais comum de resistência às tetraciclinas. Este mecanismo de resistência se expressa, principalmente, pela produção de complexos de proteínas que atravessam toda a parede celular bacteriana, incluindo a membrana citoplasmática, e que, ativamente, promovem o efluxo dos antimicrobianos do interior da célula (GOH *et al.*, 2002).

3.3.2. Resistência a antibióticos na cadeia alimentar

Existe uma estreita associação entre a quantidade de agentes antimicrobianos que estão sendo utilizados e a taxa de desenvolvimento de resistência a essas substâncias, assim, o uso indevido de antibióticos na medicina humana é acreditado por ser a principal causa do problema de resistência aos antibióticos (SINGER *et al.*, 2003). Outro aspecto, no entanto, é a seleção de bactérias resistentes na cadeia alimentar, devido à utilização pesada de agentes antimicrobianos na produção animal (TEALE, 2002).

O Relatório de Swann (1969) chamou a atenção para o potencial de transferência de bactérias resistentes a antibióticos a partir de animais para a cadeia alimentar e para os seres humanos. Nos animais, os antibióticos são utilizados para

três diferentes propósitos: para o tratamento de animais doentes (uso terapêutico), para prevenir a infecção em animais (uso profilático) e para melhorar a utilização de rações e a produção, em outras palavras, para converter rações em promotores de crescimento (aumentar a massa corporal) (BARTON, 2000; SINGER *et al.*, 2003). O uso terapêutico de antibióticos não é questionado em fazenda animais, mas as opiniões de especialistas divergem sobre o uso de antibióticos como animais promotores de crescimento, e é discutido se a proibição destas substâncias teria efeitos benéficos sobre a saúde humana. Na União Europeia, avoparcina (um glicopéptido, que produz uma resistência cruzada à vancomicina), virginiamicina (uma estreptogramina), bacitracina (também utilizada em medicina humana), tilosina e espiramicina (ambos os macrolídeos) foram proibidos como aditivos alimentares (TEALE, 2002; NOUSIAINEN *et al.*, 2004), e a UE está avançando para restringir totalmente os promotores de crescimento, cumprindo assim a recomendação do Relatório de Swann (1969), onde foi afirmado que os antibióticos usados em medicamentos humanos não devem ser utilizados como promotores de crescimento. No entanto, as recomendações do relatório Swann não foram adotadas em muitos países fora da UE (TEALE, 2002). Por exemplo, nos EUA, um total de 19 diferentes antibióticos podem ser utilizados para promover o crescimento, incluindo vários antibióticos, como a penicilina e estreptomicina, que são utilizados também na medicina humana (SINGER *et al.*; 2003).

Se uma resistência aos antibióticos é a causa de doença em seres humanos via cadeia alimentar, certos eventos têm que ocorrer (Figura 3). Em primeiro lugar, tem que haver uma bactéria resistente a antibióticos e a uma pressão de seleção presente num determinado grupo de animais. A bactéria tem de permanecer no processo do alimento através de, por exemplo, contaminação fecal no processo ou por meio de uma recontaminação por manipulação imprópria, ou por falta de um tratamento adequado da temperatura no processo. Após o consumo, a bactéria resistente tende a colonizar o trato GI. (SINGER *et al.*, 2003). Concluindo, a transmissão de resistência a antibióticos através da cadeia alimentar é a mesma que para patógenos alimentares. O risco de transmissão da resistência antimicrobiana de animais para humanos é consideravelmente reduzido com o manejo adequado dos alimentos e boas práticas de preparação de alimentos (SINGER *et al.* 2003). Também deve ser notado que o uso de agentes antimicrobianos não é restrito à

produção animal, mas também ocorre em horticultura, por exemplo, na utilização de aminoglicósidos no cultivo da maçã (TEALE, 2002).

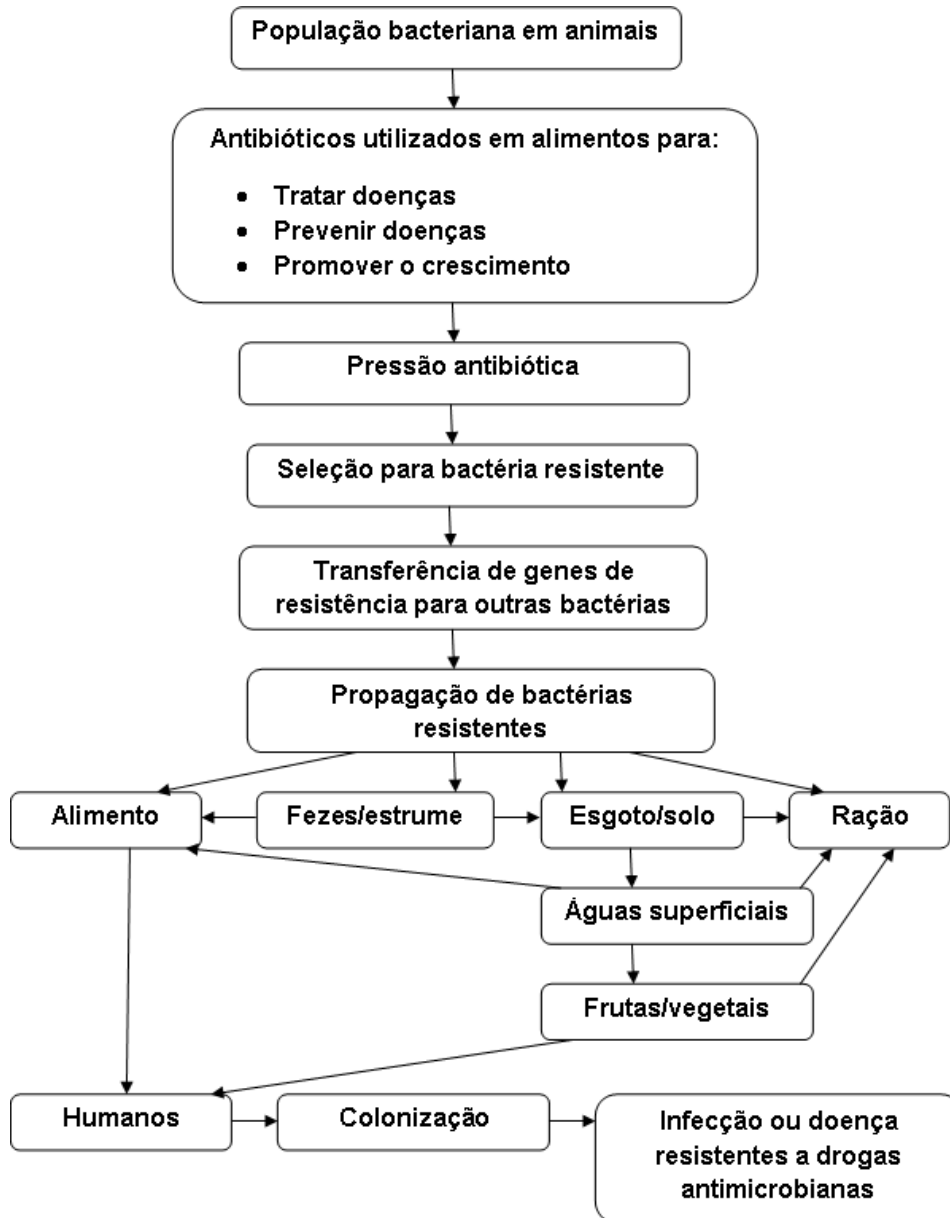


Figura 3: Possíveis vias de transmissão de bactérias resistentes a antibióticos de animais para seres humanos (CLAYCAMP & HOOBERMAN, 2004).

3.3.3. Determinação de resistência a antibióticos

Testes de susceptibilidade antimicrobiana podem ser realizados utilizando diferentes métodos de ensaio fenotípico. De acordo com o CLSI (Clinical and Laboratory Standards, anteriormente NCCLS, National Committee on Clinical

Laboratory Standards) as normas aprovadas afirmam que os métodos de escolha são de diluição em ágar e microdiluição em caldo. Outros métodos amplamente utilizados incluem o método de difusão em ágar e métodos comerciais, tais como Etest, que consiste em um gradiente de pré-definido de concentrações de antibiótico em uma tira de plástico (AbBiomérieux, Suécia).

Para a determinação fenotípica de resistência aos antibióticos, a detecção de genótipos de genes particulares que causam resistência também pode ser realizada. Estes métodos incluem diferentes métodos genotípicos baseados em PCR, hibridização de southern, perfis de plasmídeos e microarray (AQUILANTI *et al.*, 2007; AMMOR *et al.*, 2008).

A situação é mais clara quando os padrões de resistência fenotípica e genotípica estão de acordo. No entanto, uma estirpe de bactéria fenotipicamente resistente pode ser genotipicamente "suscetível". Isto é geralmente ocorre pelo fato de que os genes apropriados, não estão incluídos nos testes padrões, ou existem genes de resistência desconhecidos. Tetraciclina, por exemplo, até o momento, possui mais de 40 diferentes genes que conferem resistência a antibióticos descobertos, e o número de genes de que conferem resistência a tetraciclina continuam a aumentar (ROBERTS, 2005).

3.4. Bacteremia

A bacteremia é caracterizada como a presença de bactérias na corrente sanguínea. Sua ocorrência é comum em diversas situações e geralmente não produz sintomas. Podem ter origem primária (entrada direta na corrente sanguínea via agulhas, infusões contaminadas, cateter) ou secundária (a partir de um foco primário de infecção, através de disseminação hematogênica ou linfática). Na maioria das vezes o próprio organismo é capaz de eliminá-las (OSORNIO & RAMÍREZ, 2000; OLIVER *et al.*, 2002).

As bacteremias podem ainda serem decorrentes de procedimentos invasivos e não-invasivos e também ocorrem em ações do cotidiano como a mastigação, a escovação dentária, o uso de fio dental e a própria ingestão de alimentos (RAPOSO *et al.*, 1998; RAMOS *et al.*, 2001).

As bacteremias transitórias ou temporárias não representam ameaça quando são de baixa intensidade e duração, porém quando estas bactérias estão presentes em quantidade muito elevadas, se impossibilita a sua fácil remoção, e ocorre uma infecção denominada sépsis. Em alguns casos, a sépsis evolui para uma condição potencialmente letal denominada choque séptico. Nestes casos de infecções graves, um grande número de microrganismos pode invadir a corrente sanguínea, vencer as barreiras imunológicas do organismo e produzir eventos sistêmicos e anomalias de órgãos distantes em seres humanos (HAVEY, 2006).

Como o organismo normalmente consegue eliminar rapidamente pequenas quantidades de bactérias, a bacteremia temporária raramente causa sintomas. No entanto, uma vez a sépsis é estabelecida, os sintomas incluem tremores, calafrios, febre, fraqueza, náusea, vômito e diarreia. Quando não tratada rapidamente, a sépsis pode causar infecções em diferentes pontos do corpo (infecção metastática) (REID, 2006).

As infecções podem ser localizadas no revestimento do cérebro (meningite), no saco que envolve o coração (pericardite), no revestimento interno do coração (endocardite), nos ossos (osteomielite) e nas grandes articulações. Em praticamente qualquer local do corpo, pode ocorrer à formação de um abscesso (acúmulo de pus) (RAMOS *et al.*, 2001).

3.4.1. Bacteremia causada por bactérias ácido-lácticas

Existem muitas fontes de exposição a bactérias ácido lácticas. Estas fontes incluem probióticos, alimentos fermentados (por exemplo, iogurte, queijo, chucrute e outros vegetais fermentados, e azeitonas), bem como a própria microflora do hospedeiro. Em muitos alimentos tradicionais, tais bactérias desempenham um papel importante na prevenção da deterioração e do crescimento de microrganismos patogênicos (SANDERS *et al.*, 2010). Alguns produtos probióticos que contêm BAL possuem uma longa história de uso seguro - em alguns casos, por muitas décadas (SHORTT, 1999).

Casos de infecção devido à BAL são extremamente raros e estão estimados em 0,05 % - 0,4 % dos casos de endocardite infecciosa e bacteremia (GASSER, 1994; SAXELIN *et al.*, 1996). É interessante mostrar que, o aumento do consumo de

bactérias lácticas probióticas não levou a um aumento de tais infecções oportunistas nos consumidores. Por exemplo, na Finlândia, onde o registro de todos os isolados bacteremia é obrigatório, e onde está, na maioria dos casos, acompanhado pela preservação do isolado e sua caracterização, o número de infecções que envolvem espécies de *Lactobacillus* relatados pelo Instituto Nacional de Saúde Pública (Helsínquia, Finlândia) manteve-se em um nível constante de 10-20 casos por ano, o que representa uma incidência média de 0,2% (variação de 0,1% - 0,3%) para os anos de 1995-1999, com nenhuma tendência óbvia. Este nível constante ocorreu no contexto de um aumento notável no consumo de produtos probióticos que contêm *Lactobacillus rhamnosus* GG e evidência que a incidência de todas as bacteremias podem estar aumentando, pelo menos nos países desenvolvidos (por exemplo, na Finlândia, houve 103 casos de bacteremia por 100.000 pessoas em 1995, 111 casos em 1996, 119 casos em 1997 e em 1998 e 127 casos em 1999) (SALMINEN *et al.*, 2002).

A maioria dos raros casos de infecção com BAL ocorre em pacientes com condições subjacentes que são predominantemente de natureza grave (GASSER, 1994; SAXELIN *et al.*, 1996; HUSNI *et al.*, 1997), a maioria desses pacientes morrem dentro de um ano após desenvolvimento da infecção (HUSNI *et al.*, 1997). Lactobacillemia é um marcador frequente da doença subjacente grave ou fatal (GASSER, 1994; SAXELIN *et al.*, 1996; HUSNI *et al.*, 1997).

Pacientes imunocomprometidos em geral são mais vulneráveis à infecção com patógenos e têm uma maior incidência de infecções oportunistas. No entanto, não há nenhuma evidência publicada de que o consumo de probióticos aumenta o risco de infecções oportunistas nesses indivíduos. Além disso, dois estudos clínicos foram realizados para avaliar a segurança dos probióticos em pequenos grupos de pacientes imunocomprometidos específicos (por exemplo, pacientes com infecção pelo HIV), e os resultados destes estudos suportam a segurança dos probióticos consumidos por esses grupos (BORRIELLO *et al.*, 2003).

Várias tentativas têm sido feitas para avaliar os fatores que podem predispor pacientes gravemente doentes a infecções causadas por bactérias ácido lácticas (HUSNI *et al.*, 1997; PATEL *et al.*, 1994). Em alguns casos, os procedimentos invasivos que envolvem o trato gastrointestinal e outros órgãos, em conjunto com

imunossupressores crônicos e terapia antibiótica, foram sugeridos para contribuir com um aumento do risco (ANTONY *et al.*, 1996).

3.5. Avaliação do risco

Avaliação de risco é um processo destinado a calcular ou estimar o risco para uma determinada população, incluindo a identificação de incertezas inerentes, relacionadas com a exposição a um agente particular, levando em conta as características inerentes do agente de interesse, bem como as características do sistema alvo específico. No caso o agente será o alimento em si ou o componente de um alimento (incluindo contaminantes, micróbios), e o sistema de destino será o corpo humano (COSTA *et al.*, 2011).

O risco é a probabilidade de um efeito adverso no sistema de um organismo, ou a população em reação a exposição a um agente. O risco é, portanto, uma função entre perigo e exposição. Já o perigo, é o potencial intrínseco de um agente causar efeitos adversos. Implícito nesta definição está o conceito de severidade e adversidade do efeito (EFSA, 2010; COSTA *et al.*, 2011).

A avaliação do risco consiste em uma abordagem estruturada constituída por quatro estágios: a identificação do perigo, a caracterização do perigo, a avaliação da exposição e a caracterização dos efeitos do risco (Figura 4) (MAGNÚSSON *et al.*, 2012).

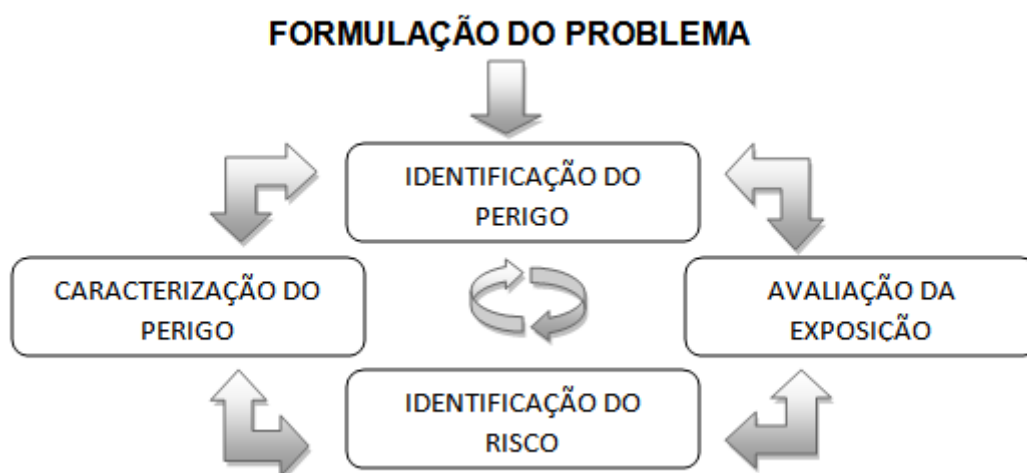


Figura 4: Etapas da avaliação do risco (FAO & WHO, 2005)

No primeiro estágio, a identificação do perigo é feita pelo estabelecimento de uma relação causa-efeito entre o perigo e, no caso, o alimento. Já a caracterização do perigo avalia em termos qualitativos e/ou quantitativos a natureza do perigo identificado. Esta etapa envolve ainda uma análise da relação dose-resposta de efeitos nocivos, que permite estabelecer os efeitos adversos não observados (COSTA *et al.*, 2011).

A etapa de avaliação da exposição determina o grau, a frequência, a duração, a quantidade de pessoas em contato com o agente em níveis de limites exteriores de seu corpo e a identificação das vias de contato para promover e proteger a saúde pública. E a caracterização do risco é a estimativa qualitativa e/ou quantitativa da probabilidade de ocorrência de um efeito adverso á saúde da população (COSTA *et al.*, 2011).

4. REFERENCIAL TEÓRICO METODOLÓGICO

Trata-se de um estudo de revisão sistemática da literatura, descritivo, sobre a avaliação dos riscos e dos benefícios de bactérias ácido lácticas geneticamente modificadas ou não.

A revisão sistemática da literatura é atividade fundamental para a prática baseada em evidências (PBE), pois sintetiza o conhecimento fracionado em um único estudo, permitindo ao pesquisador uma cobertura mais ampla do que poderia obter com um único estudo clínico (SAMPAIO & MANCINI, 2007). Este método permite refinar hipóteses, discutir as inconsistências e a generalização dos resultados (DUBUGRAS & PÉREZ-GUTIÉRREZ, 2009).

Na revisão sistemática da literatura, o pesquisador utiliza uma metodologia clara e bem definida para responder a uma pergunta específica, utilizando métodos para identificar, selecionar, avaliar criticamente os estudos, coletar e analisar os dados. Toda estrutura é para evitar viés e possibilitar uma análise mais objetiva dos resultados, facilitando uma síntese conclusiva sobre determinada intervenção (SAMPAIO & MANCINI, 2007; EL DIB, 2007).

A PBE é definida como o uso consciente e criterioso da melhor e mais atual evidência de pesquisa na tomada de decisões clínicas sobre o cuidado de pacientes, e leva em consideração à síntese da melhor evidência externa ou de pesquisas, a experiência do profissional e os valores e preferências do paciente, isto é, centrada no paciente e na família (SAMPAIO & MANCINI, 2007).

Antes de se iniciar uma revisão sistemática, três etapas precisam ser consideradas: definir o objetivo da revisão, identificar a literatura e selecionar os estudos passíveis de serem incluídos. Estas etapas preliminares são importantes, pois auxiliam os pesquisadores a adequar a pergunta norteadora da revisão com base na informação disponível sobre o tema de interesse (SAMPAIO & MANCINI, 2007).

A Colaboração Cochrane é uma organização internacional, e tem como objetivos desenvolver, manter e difundir revisões sistemáticas sobre os efeitos de intervenções na área de saúde e promover a circulação de informações de qualidade que contribuam para as tomadas de decisão (EL DIB, 2007; DUBUGRAS & PÉREZ-GUTIÉRREZ, 2009).

A Colaboração Cochrane produziu a *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, que contém as etapas para a realização de uma revisão sistemática, apresentadas na Figura 5.

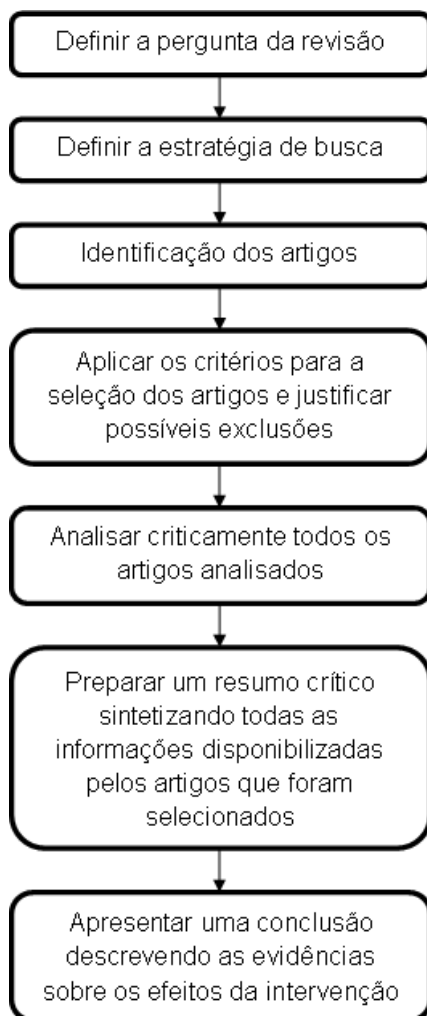


Figura 5: Etapas da revisão sistemática (SAMPAIO & MANCINI, 2007).

1º etapa – Definindo a pergunta da revisão sistemática

Etapa fundamental da revisão sistemática, pois a partir da pergunta são definidos os objetivos e toda a estrutura da revisão, o que vai determinar sua futura aplicabilidade decisão (DUBUGRAS & PÉREZ-GUTIÉRREZ, 2009). Uma pergunta bem formulada e clara deve conter a descrição da doença ou condição de interesse, a população, o contexto, a intervenção e o desfecho (SAMPAIO & MANCINI, 2007).

2° etapa – Definindo a estratégia de busca

Os detalhes da metodologia da revisão são definidos antes do início do estudo e publicados no protocolo da revisão sistemática. A definição *a priori* da metodologia e uma posterior observância exata das regras irão garantir a validade do estudo ao minimizar vieses (DUBUGRAS & PÉREZ-GUTIÉRREZ, 2009; SAVASSI *et al.*,2008).

3° etapa – Identificação dos artigos

A identificação dos estudos tem início com a determinação das palavras-chave, seguida da definição das bases de dados e de outras fontes de informação a serem pesquisadas (SAMPAIO & MANCINI, 2007). A validade da revisão sistemática está diretamente legada à reprodutibilidade do protocolo de busca e ao alcance da estratégia para identificar os estudos primários relevantes (DUBUGRAS & PÉREZ-GUTIÉRREZ, 2009).

4° etapa – Seleção dos estudos

Nesta etapa se seleciona quais estudos são relevantes para responder a pergunta da revisão. A seleção é realizada pelos critérios de inclusão e exclusão, que são definidos no protocolo de estudo (SOUSA & RIBEIRO, 2008).

5° etapa – Extração dos dados

Nesta fase são coletadas todas as variáveis estudadas, as características do método, dos participantes e dos desfechos clínicos, que permitirão determinar a possibilidade de comparar ou não os estudos selecionados. Pode ser necessário entrar em contato com o autor do estudo para solicitar maiores detalhes. A coleta dos dados é “uma ponte entre o relato dos autores dos estudos primários e o relato final dos autores da revisão” (SOUSA & RIBEIRO, 2008; DUBUGRAS & PÉREZ-GUTIÉRREZ, 2009).

6° etapa – Análise da qualidade metodológica

Esta etapa por objetivo estabelecer o quanto os resultados do estudo se encontram próximos da realidade e suas relevâncias (DUBUGRAS & PÉREZ-GUTIÉRREZ, 2009). É importante que os pesquisadores levem em consideração

todas as possíveis fontes de erro, que podem acabar comprometendo a relevância do estudo em análise. Para realizar esta tarefa é necessário conhecer métodos de investigação e de análise estatística, assim como as medidas ou os instrumentos de medição empregados (SAMPAIO & MANCINI, 2007).

7° etapa – Síntese

Nesta etapa são gerados os resultados da revisão sistemática. Os estudos podem ser apresentados em um quadro que destaca as principais características, como: autores, ano de publicação, desenho metodológico, número de sujeitos (N), grupos de comparação, caracterização do protocolo de intervenção, variáveis dependentes e principais resultados (SAMPAIO & MANCINI, 2007; DUBUGRAS & PÉREZ-GUTIÉRREZ, 2009).

8° etapa – Interpretação dos dados e discussão dos resultados

É nesta fase que se determina a força da evidência encontrada, a aplicabilidade dos resultados, informações sobre custo e a prática corrente que sejam relevantes e determinados os limites entre os benefícios e os riscos (DUBUGRAS & PÉREZ-GUTIÉRREZ, 2009).

A discussão deve relacionar as implicações da evidência com as implicações práticas. Aspectos como: limitações metodológicas e qualidade dos artigos incluídos na pesquisa, significância dos efeitos abordados, consistência destes efeitos através dos diferentes estudos, clareza ou não da relação dose-resposta, existência de algum fator indireto que reforce a evidência, outras possíveis explicações para os efeitos observados e a aplicabilidade dos resultados devem ser abordados (DUBUGRAS & PÉREZ-GUTIÉRREZ, 2009).

A revisão será publicada e poderá receber críticas e sugestões que serão incorporadas às edições subsequentes, atualizando-a sempre que surgirem novos estudos sobre o tema.

As revisões sistemáticas utilizam métodos rigorosos que diminuem a ocorrência de vieses, e desta maneira possuem vantagens quando comparadas com as revisões tradicionais (EL DIB, 2007).

5. PERCURSO METODOLÓGICO

5.1. Questão norteadora

As bactérias ácido lácticas oferecem riscos à saúde?

5.2. Descritores

A busca das publicações nas bases de dados foi realizada de acordo com a seguinte combinação de descritores: (“lactobacillemia” OR “bacteremia” OR “antibiotic resistance”) AND (“lactic acid bacteria”).

5.3. Critérios para inclusão de artigos

- Estudos primários, que avaliam a resistência de bactérias ácido lácticas a antibióticos cujas cepas foram extraídas de alimentos;
- Estudos que falam sobre bacteremia causadas por bactérias lácticas de origem alimentar;
- Artigos publicados em inglês ou português;
- Estudos identificados de acordo com as bases de dados eleitas neste estudo, de periódicos nacionais e internacionais;

Fizeram parte da amostra estudos que atenderam a estes critérios.

5.4. Critérios para exclusão de artigos

- Artigos que não foram localizados na íntegra;
- Artigos que não obedeceram aos critérios de inclusão;
- Monografias, dissertações e/ou teses;
- Artigos de congressos, eventos e seminários.

5.5. Busca eletrônica

A identificação e seleção dos estudos respeitaram as recomendações estabelecidas pela *Cochrane Collaboration*. A coleta de dados se iniciou em junho de 2012 e ocorre até hoje, sendo utilizadas as bases de dados eletrônicas: Ovid, Scopus, Scirus, Web of Knowledge, Google Scholar e Biblioteca Virtual em Saúde.

O Ovid é uma base de dados da literatura internacional da área médica e biomédica. Fundado em 1988, foi o pioneiro em avanços na tecnologia de compressão para agilizar o acesso ao Medline, a Biblioteca Nacional de banco de dados de renome da medicina biomédica. Foi comprado pela Wolters Kluwer em 1998 (FILHO *et. al*, 2010).

Scopus é uma base referencial da Editora Elsevier. Indexa além de títulos acadêmicos revisados, títulos de acesso livre, anais de conferência, publicações comerciais, séries de livros, páginas web de conteúdo científico (reunidos no Scirus) e patentes de escritório. Oferece funcionalidades de apoio à análise de resultados como identificação de autores e filiações, análise de citações, análise de publicações e índice H. Cobre as seguintes áreas: Ciências Biológicas, Ciências da Saúde, Ciências Físicas e Ciências Sociais (RIBEIRO, 2010; FILHO *et. al*, 2010).

Scirus é uma base de pesquisa orientada especificamente para a área científica. Efetua pesquisa em mais de 200 milhões de páginas ligadas à ciência, permitindo rapidamente: Demarcar dados médico-científicos na Internet; Encontrar os últimos artigos de revisão sobre determinado assunto, patentes e periódicos que outras bases de busca não indexam (FILHO *et. al*, 2010).

Web of knowledge é uma base de dados referencial em resumos nas áreas das Ciências, Ciências Sociais, Artes e Humanas. Esta base indexa somente os periódicos mais citados em suas respectivas áreas. E também um índice de citações, informando, para cada artigo, os documentos por ele citados e os documentos que o citaram. Possui atualmente mais de 9.000 periódicos indexados (RIBEIRO, 2010).

O Google Scholar é uma base que fornece uma maneira simples de pesquisar literatura acadêmica de forma abrangente. Esta base permite pesquisar várias disciplinas e fontes em um só lugar: artigos revisados por especialistas, teses, livros, resumos e artigos de editoras acadêmicas, organizações profissionais, bibliotecas

de pré-publicações, universidades e outras entidades acadêmicas. O Google Scholar ajuda ainda a identificar as pesquisas mais relevantes do mundo acadêmico (FILHO *et. al*, 2010).

A BIREME (Centro Latino Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde) é um centro especializado da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) em informação científica e técnica em saúde para a região da América Latina e Caribe. Em 1967, foi estabelecida no Brasil com o nome de Biblioteca Regional de Medicina e em parceria com Ministério de Saúde, Ministério da Educação, Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo e Universidade Federal de São Paulo, promovem o acesso à informação técnico-científica em saúde. Em 1998, foi desenvolvido um sistema de informação, coordenado pela BIREME, conhecido como BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) (RIBEIRO, 2010; FILHO *et. al*, 2010).

A BVS é um site composto por fontes de informação em ciências da saúde para atender às necessidades de informação científica e técnica de profissionais e estudantes da área. Dentro da BVS, estão as seguintes bases de dados: Lilac, Ibecs, e Medline (RIBEIRO, 2010).

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1. Bases de dados

As diversas bases de dados e a quantidade de artigos identificados de acordo com os descritores e termos definidos estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3: Resultado da estratégia de busca nas bases de dados selecionadas e número de artigos identificados. Rio de Janeiro, 2014

Base de Dados	Nº de artigos identificados
OvidSP	8.380
Scopus	2.071
Scirus	1.954
Web of Knowledge	18
Google Scholar	2.040
Biblioteca Virtual em Saúde	0
TOTAL	14.463

6.2. Seleção dos estudos

Foram utilizados testes de relevância elaborados a partir da proposta de Pereira (2006) e Pereira e Bachion (2006), compostos por uma lista de perguntas claras e objetivas que geram respostas afirmativas ou negativas, que refinam os artigos que serão acessados na íntegra. Neste estudo foram utilizados dois testes de relevância, o teste de relevância I e o teste de relevância II, de acordo com os critérios abaixo.

O teste de relevância I foi aplicado às referências e resumos dos artigos, sendo realizado por apenas um avaliador que deverá responder de forma afirmativa ou negativa as seguintes perguntas apresentadas na Tabela 4 elaboradas a partir da proposta de Pereira (2006).

Tabela 4: Teste de relevância I aplicado às referências e resumos dos artigos selecionados nas bases de dados (PEREIRA, 2006, adaptado pela pesquisadora).

Referência do estudo:		
Questões	Sim	Não
1 - O estudo está de acordo com o tema investigado?		
2 - O estudo foi publicado no idioma estipulado no projeto?		
3 - O estudo aborda a questão que está sendo investigada?		
4- O estudo foi incluído? () Sim () Não		

Os artigos selecionados no teste de relevância I foram acessados na íntegra para análise e avaliação da qualidade das informações publicadas. Foram analisados os aspectos descritos na Tabela 5 elaborados a partir da proposta de Pereira (2006).

Tabela 5: Teste de relevância II aplicado na íntegra aos artigos selecionados no teste de relevância I (PEREIRA, 2006, adaptado pela pesquisadora).

Referência do estudo:		
Questões norteadoras	Sim	Não
1 - A questão da pesquisa está clara?		
2 - Os objetivos do estudo têm relação com a questão que está sendo estudada?		
3 - A metodologia está descrita com clareza e alcança os objetivos?		
4 - Os resultados merecem credibilidade?		
5 - O estudo foi incluído? () Sim () Não		

Após a aplicação do teste de relevância II, iniciou-se a extração de dados dos artigos selecionados de acordo com o roteiro abaixo (Tabela 6) elaborado a partir da proposta de Pereira (2006).

Tabela 6: Roteiro para extração de dados dos artigos incluídos na revisão sistemática da literatura (PEREIRA, 2006, adaptado pela pesquisadora).

Autor:

Ano:

País:

1 - Tema principal:

2 - Tipo de estudo:

3 - Metodologia:

4 - Alimento:

5 - Resultado encontrado:

6 - Observações:

6.3. Resultados da seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática

As publicações conseguidas nas bases de dados foram importadas para o programa Zotero Standalone® e iniciou-se a leitura dos resumos (Figura 6). Após o teste de relevância I das referências e dos resumos, foram excluídos 14.187 (98,09%) artigos, onde além das duplicações foram excluídos os artigos que não estavam de acordo com o tema investigado. Assim 276 artigos foram selecionados para a avaliação do texto completo.

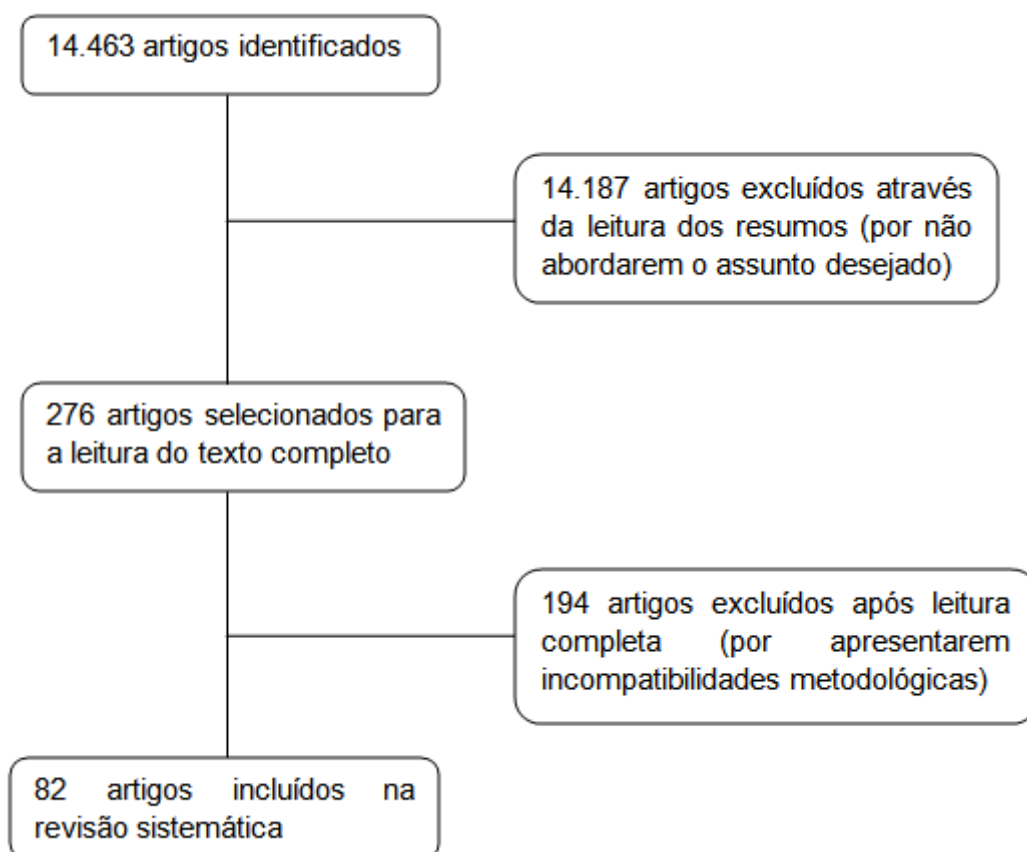


Figura 6: Seleção dos estudos para inclusão na revisão sistemática

Após aplicação do Teste de Relevância II, foram selecionados 82 (29,71%) artigos e excluídos 194 (70,29%) por apresentarem incompatibilidades metodológicas, tais como: apresentar BAL não isoladas de alimentos, não especificar quais são as espécies de BAL, falar sobre *Bifidobacterium* e *Staphylococcus* que não são bactérias ácido lácticas, não informar se a bacteremia é de causa alimentar, os artigos não estarem disponíveis para visualização, por serem artigos de revisão e devido à ausência de dados. Dos 82 artigos que compõem a revisão sistemática 80 avaliam o risco das BAL causarem resistência antimicrobiana e 2 avaliam o risco destas bactérias causarem bacteremia.

Segundo Bouza *et al.* (2005), em estudos de revisão sistemática é comum que ocorra um número grande de exclusões, fato ocorrido nesta revisão.

6.4. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática

Este estudo foi focado em dois possíveis riscos relacionados com as bactérias ácido lácticas: apresentar resistência antimicrobiana e causar bacteremia.

6.4.1. Resistência a antibióticos

A avaliação da resistência antibiótica ficou composta por 80 artigos e 279 estudos, pois 52 artigos englobam mais de uma cepa analisada (Tabela 7). As características dos estudos analisados se encontram disponíveis no Apêndice I.

Tabela 7: Quantidade de cepas, artigos e estudos encontrados com resistência antibiótica

Quantidade de cepas	Quantidade de artigos	Quantidade de estudos
1	28	28
2	8	16
3	10	30
4	10	40
5	10	50
6	2	12
7	7	49
8	1	8
9	2	18
12	1	12
16	1	16

Na análise temporal dos artigos verifica-se que todos são recentes, isto é, todos foram publicados a partir do ano 2000 (Tabela 8).

Tabela 8: Distribuição das características dos estudos incluídos na revisão sistemática sobre resistência a antibióticos

		Freq.	Percent.
Década de publicação	2000 - 2009	40	50,00%
	2010 - 2013	40	50,00%
Área do Periódico	Ciências Agrícolas e Biológicas	29	56,86%
	Imunologia e Microbiologia	9	17,65%
	Bioquímica, Genética e Biologia Molecular	4	7,84%
	Outros	9	17,65%
Continente	Europa	44	53,01%
	Ásia	27	32,53%
	África	8	9,64%
	América do Norte	1	1,21%
	América Latina	3	3,61%
Metodologia	Disco difusão	49	57,65%
	Microdiluição	17	20,00%
	Diluição em agár	3	3,52%
	Diluição em caldo	1	1,18%
	Etest	8	9,41%
	MIC Evaluator	1	1,18%
	ABT	6	7,06%
BAL	<i>Carnobacterium ssp.</i>	1	0,36%
	<i>Enterococcus ssp.</i>	63	22,58%
	<i>Lactobacillus ssp.</i>	167	59,86%
	<i>Lactococcus ssp.</i>	12	4,30%
	<i>Leuconostoc ssp.</i>	9	3,23%
	<i>Pediococcus ssp.</i>	11	3,94%
	<i>Streptococcus ssp.</i>	13	4,66%
	<i>Vagococcus ssp.</i>	1	0,36%
	<i>Weissella ssp.</i>	2	0,72%

Mais da metade dos estudos incluídos na revisão antimicrobiana foram extraídos de revistas sobre ciências agrícolas e biológicas; aproximadamente um quinto foi retirado de revistas sobre imunologia e microbiologia; e o restante de revistas de outros assuntos (Tabela 8). As revistas com maior número de estudos

foram: *International Journal of Food Microbiology*, *Food Microbiology* e *Journal Applied Microbiology*.

A Espanha foi o país que mais contribuiu como sede dos estudos, fornecendo 12 artigos, em torno de 15% do total. O continente europeu forneceu 44 artigos, onde além da Espanha a Itália também foi uma grande colaboradora. A China e a Turquia foram os países asiáticos que mais contribuíram, fornecendo juntas 15 artigos em um total de 27 do continente. No continente africano o país com mais destaque foi a Índia que forneceu três dos oito artigos fornecidos. O continente americano forneceu apenas quatro trabalhos, dois do Brasil, um da Argentina e um do Canadá. Oceania não forneceu estudos para esta revisão (Tabela 8).

Para avaliar a resistência a antimicrobianos, os estudos utilizaram metodologias diferenciadas, onde o método de disco difusão foi utilizado em mais da metade dos estudos analisados (Tabela 8). Os artigos 10, 74 e 75 são os únicos artigos utilizados que avaliam a resistência antimicrobiana com mais de um teste de sensibilidade e fazem um comparativo entre eles. Os artigos 10 e 74 utilizam a microdiluição e o Etest para avaliar a susceptibilidade antimicrobiana. Já o artigo 75 além destes testes também utilizou o método de difusão em disco.

Estes artigos mostraram que as concentrações inibitórias mínimas (MICs) obtidas pelos métodos de microdiluição e Etest foram iguais ou semelhantes. A diferença entre estes métodos foi de ± 1 diluição \log_2 , que é considerado o desvio padrão normal para os testes com determinação de MICs (MURRAY *et al.*, 2003).

Segundo Tosi *et al.* (2007) a microdiluição é um método simples e confiável para determinar MICs para um grande número de estirpes isoladas e não necessitam de um olho treinado para estabelecer os MICs. O Etest determina a resistência antimicrobiana tão bem quanto o procedimento de microdiluição. Porém a simplicidade técnica, a conveniência e a vasta gama de diluição do Etest isto o torna uma alternativa viável para microdiluição. O método de difusão em disco não fornece as concentrações mínimas inibitórias, mas é capaz de diferenciar os isolados resistentes. Este método é barato, fácil de aplicar e possibilita testar diferentes antibióticos numa mesma placa de agár.

No que se refere às bactérias lácticas encontradas nos estudos, foram encontradas 55 cepas diferentes, sendo o gênero *Lactobacillus ssp.* o predominante aparecendo em aproximadamente 60% dos estudos (Tabela 8). A Tabela 9 mostra

quais foram as cepas encontradas e em quantos estudos elas estavam presentes. As estirpes mais encontradas foram *Lactobacillus plantarum*, *Enterococcus faecium* e *Enterococcus faecalis*, respectivamente. *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus brevis* e *Lactobacillus paracasei* também aparecem em quantidades significativas nos estudos.

Tabela 9: Bactérias ácido lácticas encontradas nos estudos e a quantidade de estudos que aparecem

BAL	Quantidade de estudos
<i>Carnobacterium piscicola</i>	1
<i>Enterococcus avium</i>	2
<i>Enterococcus canis</i>	1
<i>Enterococcus casseliflavus</i>	4
<i>Enterococcus durans</i>	8
<i>Enterococcus faecalis</i>	20
<i>Enterococcus faecium</i>	22
<i>Enterococcus gallinarum</i>	2
<i>Enterococcus gilvus</i>	1
<i>Enterococcus hirae</i>	1
<i>Enterococcus italicus</i>	1
<i>Enterococcus mundtii</i>	1
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	13
<i>Lactobacillus alimentarius</i>	1
<i>Lactobacillus animalis</i>	1
<i>Lactobacillus brevis</i>	12
<i>Lactobacillus bulgarius</i>	10
<i>Lactobacillus casei</i>	18
<i>Lactobacillus coryniformis</i>	2
<i>Lactobacillus crispatus</i>	1
<i>Lactobacillus curvatus</i>	6
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	3
<i>Lactobacillus fermentum</i>	10
<i>Lactobacillus gasseri</i>	1
<i>Lactobacillus ghanensis</i>	1
<i>Lactobacillus helveticus</i>	7

<i>Lactobacillus johnsonii</i>	1
<i>Lactobacillus jungurthi</i>	1
<i>Lactobacillus kefir</i>	1
<i>Lactobacillus lactis</i>	3
<i>Lactobacillus mali</i>	1
<i>Lactobacillus namurensis</i>	1
<i>Lactobacillus parabrevis</i>	1
<i>Lactobacillus parabuchneri</i>	1
<i>Lactobacillus paracasei</i>	12
<i>Lactobacillus paraplantarum</i>	1
<i>Lactobacillus pentosum</i>	1
<i>Lactobacillus pentosus</i>	4
<i>Lactobacillus plantarum</i>	31
<i>Lactobacillus reuteri</i>	4
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	10
<i>Lactobacillus sakei</i>	4
<i>Lactobacillus salivarius</i>	3
<i>Lactobacillus vaginalis</i>	1
<i>Lactococcus garvieae</i>	3
<i>Lactococcus lactis</i>	9
<i>Leuconostoc citreum</i>	1
<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	6
<i>Leuconostoc pseudomesenteroides</i>	2
<i>Pediococcus acidilactici</i>	4
<i>Pediococcus pentosaceus</i>	6
<i>Streptococcus thermophilus</i>	13
<i>Vagococcus lutrae</i>	1
<i>Weissela confusa</i>	1
<i>Weissela hellenica</i>	1

Quanto aos antibióticos utilizados nos estudos foram contabilizados 72 antibióticos, sendo tetraciclina o mais encontrado estando presente em 133 estudos. Outros antibióticos bastante significativos foram vancomicina, gentamicina, eritromicina e estreptomina (Tabela 10).

Tabela 10: Antibióticos encontrados nos estudos e a quantidade de estudos em que aparecem

Ácido Cluvânico	1	Eritromicina	97
Ácido Fusídico	3	Espectinomicina	5
Ácido Nalidíxico	31	Estreptomicina	88
Amicacina	21	Fortum	1
Amoxicilina	8	Fosfomicina	7
Ampicilina	54	Gatifloxacina	3
Augementin	4	Gentamicina	101
Aztreonam	3	Imipenem	5
Bacitracina	7	Lincomicina	10
Canamicina	87	Linezolida	2
Carbenicilina	4	Meticilina	1
Cefadroxil	1	Metronidazol	13
Cefalexina	7	Minociclina	1
Cefalotina	6	Mupirocina	1
Cefalotoxina	5	Neomicina	13
Cefazolina	1	Nitrofurantoína	40
Cefepima	2	Norfloxacina	15
Cefixima	1	Novobiocina	3
Cefodizima	1	Ofloxacina	6
Cefoperazona	1	Optoquina	2
Cefotaxima	8	Oxacilina	20
Cefoxitina	6	Paromomicina	3
Ceftazidima	1	Pefloxacina	3
Ceftriaxona	20	Penicilina	57
Cefuroxina	12	Polimixina B	8
Cicloserina	4	Quinupristina/Dalfopristina	10
Ciprofloxacina	88	Rifampicina	50
Claritromicina	2	Sulfadiazina	1
Clindamicina	35	Sulfametoxazol	21
Cloranfenicol	71	Teicoplanina	17
Cloxacilina	12	Tetraciclina	133
Colistina	11	Ticarcilina	1
Compostos Sulfonamidas	1	Tilosina	2
Cotrimoxazol	2	Tobramicina	8

Enoxacina	1	Trimetropina	32
Eritrocina	1	Vancomicina	124

Carnobacterium piscicola foi encontrado em apenas um artigo (artigo 28), tendo suas cepas foram extraídas de vários frutos do mar encontrados em mercados da Tunísia. Foram analisadas quatro cepas (C1, C2, C3 e C4) de *Carnobacterium piscicola* que tiveram suas resistências antibióticas testadas contra agentes antimicrobianos utilizando o método de disco difusão.

Todas as quatro cepas de *Carnobacterium piscicola* foram resistentes a penicilina, gentamicina, colistina, ciprofloxacina, norfloxacina, ácido nalidíxico, eritromicina, tetraciclina, estreptomicina, ampicilina, cloranfenicol, Amicacina e Cefuroxima. As cepas C1 e C4 também foram resistentes a ceftriaxona e nitrofurantoína. Este resultado corrobora o encontrado por Liase *et al.* (2009) que achou que cepas de BAL isoladas de produtos fermentados de peixes são resistentes em sua grande maioria a aminoglicosídeos, grupo ao qual pertencem amicacina, estreptomicina e gentamicina. Além disso estes isolados desenvolveram resistência a tetraciclina e quinolonas (ácido nalidíxico e norfloxacina) e também eram resistentes a colistina. No entanto, o resultado encontrado apenas discorda em parte de Liase *et al.* (2009) que encontrou que todas as cepas eram susceptíveis a nitrofurantoína.

Bactérias do gênero *Enterococcus* estão presentes em vários lugares, sendo habitantes comensais do trato gastrointestinal de humanos e animais. Elas podem ser encontradas em quase tudo que envolve o ser humano, incluindo alimentos, principalmente produtos crus de origem animal (carne e leite) e de fontes associadas com baixas condições de higiene, onde a sua presença é um indicador de contaminação fecal (MANNU *et al.* 2003). Devido a esta onipresença os *Enterococcus* são resistentes a uma grande variedade de antibióticos. Esse recurso permite que os *Enterococcus* possam sobreviver em ambiente hospitalar, onde antibióticos são usados, e oferece a oportunidade para a disseminação de organismos resistentes (MURRAY, 1990; LECLERCQ, 1997). Esta resistência pode ser tanto intrínseca, mediada por genes localizados no cromossoma - uma característica presente em quase todas as estirpes de *Enterococcus* - ou adquirida, mediada por genes que residem em plasmídeos ou transposons. A resistência intrínseca inclui às cefalosporinas, sulfonamidas, lincosamidas, muitos β -lactâmicos

e baixos níveis de aminoglicosídeos. Os determinantes genéticos adquiridos conferem resistência a todas as classes de agentes antimicrobianos, incluindo cloranfenicol, tetraciclina, eritromicina, rifampicina, ampicilina e glicopeptídeos. A principal preocupação é que os genes que codificam todas essas características de resistência a antibióticos possam ser transferidos por meio de feromônios, plasmídeos ou transposons conjugativos para outros *Enterococcus* ou mesmo a patógenos mais virulentos (FRACALANZZA *et al.*, 2007).

Os dados sobre a resistência aos antibióticos de *Enterococcus* associada a produtos alimentares indicam que há uma forte evidência epidemiológica de uma ligação entre o uso de antibióticos na medicina humana, na criação de animais e em emergência, espalhando e persistência de cepas resistentes em produtos de origem animal (VAN DEN BOGAARD & STOBBERING, 2000).

Como resultado da resistência intrínseca, não foi surpreendente descobrir que mais de 50% dos *Enterococcus* analisados apresentaram resistência a pelo menos mais de um antibiótico. Vários trabalhos têm sugerido que esses altos níveis de resistência a antibióticos estão relacionados a uma combinação de uso de antibiótico sem receita (SHAHID *et al.* 1985) e a circulação de cepas resistentes em ambientes com instalações sanitárias limitadas (AL-JABOURI & AL-MESHHADANI, 1985).

Enterococcus resistentes a antibióticos foram encontrados em produtos cárneos, produtos lácteos, vegetais e alimentos prontos para o consumo. Os antibióticos que mais apresentaram resistência foram eritromicina e tetraciclina, onde em um total de 63 estudos com *Enterococcus* spp., 47 e 41 deles apresentaram resistência a estes antibióticos respectivamente.

A alta resistência a eritromicina pode ser explicada pelo fato de que os plasmídeos de resistência a este antibiótico e transposons são geralmente encontrados nos *Enterococcus* (MURRAY, 1990). A resistência à eritromicina como representante dos antibióticos macrolídeos é um motivo de preocupação, porque macrolídeos são substitutos comuns usados em pacientes com alergia à penicilina (BARBOSA *et al.*, 2009).

A elevada resistência à tetraciclina encontrada pode ser explicada pela ampla utilização deste antibiótico em atividades de criação (BUSANI *et al.*, 2004; HAYES *et al.*, 2003).

Foram encontrados 23 estudos com *Enterococcus* ssp. resistentes à vancomicina. *Enterococcus* resistentes à vancomicina são comumente associados com infecções nosocomiais em hospitais. Além disso, foi relatado que a resistência de *Enterococcus* à vancomicina é transferível *in vitro* (LIU *et al.*, 2009).

Resistência a antibióticos como estreptomicina e gentamicina também foram significativas, a explicação para estes valores é a resistência intrínseca dos *Enterococcus*. Resistência aos antibióticos cloranfenicol e ciprofloxacina foram encontradas principalmente em produtos cárneos, similares aos resultados encontrados por Huys *et al.* (2004) e Barbosa *et al.* (2009), respectivamente.

Devido à importância da resistência antimicrobiana de *Enterococcus* na segurança alimentar, bem como na saúde pública, estes resultados podem fornecer informações úteis para obter as opções de gestão de risco.

Os *Lactobacillus* são uma parte importante da microbiota nativa dos homens e dos animais. Embora raramente sejam associados a casos de infecção (BESSIS *et al.*, 1995; CORONADO *et al.*, 1995), são normalmente utilizados como cultura *starter* na produção tecnológica de alimentos, porque são geralmente reconhecidos como seguros (GRAS) (SALMINEN *et al.*, 1998). Estas bactérias são normalmente consumidas em quantidades elevadas e o contato próximo com outras bactérias no trato gastrointestinal humano proporciona condições perfeitas para a transferência horizontal de plasmídeos conjuntivos e transposons com genes que codificam a resistência a agentes antimicrobianos (MATHUR & SINGH 2005; JACOBSEN *et al.*, 2007; AMMOR *et al.*, 2008; NAWAZ *et al.*, 2011).

A caracterização dessas bactérias, particularmente no que diz respeito à resistência antimicrobiana, é muitas vezes negligenciada. Esta prática pode se tornar um problema, considerando-se a forte expansão do mercado de probiótico, bem como o aumento da resistência microbiana. Na verdade, uma vez que as bactérias probióticas são adicionadas aos diferentes tipos de produtos, elas representam uma fonte potencial de propagação de genes de resistência a antibióticos (D'AIMMO *et al.*, 2007).

Dos estudos 167 estudos contendo *Lactobacillus* ssp. verificou-se que os antibióticos que mais apresentaram resistência antimicrobiana foram: vancomicina, tetraciclina, canamicina, gentamicina, ciprofloxacina, eritromicina, estreptomicina, cloranfenicol e penicilina.

Estas resistências observadas para as estirpes de *Lactobacillus* são consideradas como intrínsecas ou naturais porque são codificadas cromossomicamente e, por conseguinte, não transmissíveis. Resistência a antibióticos aminoglicosídeos tais como a gentamicina, estreptomicina e canamicina, são consideradas intrínsecas para o gênero *Lactobacillus* e são atribuídas à ausência de transporte de electrões mediada por citocromos, que mediam a absorção da droga. Além disso, a resistência à vancomicina de estirpes de *Lactobacillus* é atribuída à presença da D-Ala-D-lactate em sua peptidoglicana em vez dos normais dipéptidos D-Ala-D-Ala, que são o alvo do antibiótico (COPPOLA *et al.*, 2005.; DANIELSEN & WIND, 2003; MONTEAGUDO-MERA *et al.*, 2012). É importante mostrar que esta resistência intrínseca à vancomicina é específica de bactérias lácticas que possuem metabolismo heterofermentativos, e *Lactobacillus plantarum* e *Lactobacillus casei* são algumas destas bactérias. Coincidentemente são as espécies de *Lactobacillus* encontradas em maiores números. Os genes resistentes à vancomicina de lactobacilos também são cromossômicos e, por conseguinte, não são facilmente transferíveis para outras espécies (MORROW *et al.*, 2012).

Cebeci e Gurakan (2003) demonstraram que resistência à tetraciclina é comum em muitos lactobacilos. De acordo com Gevers *et al.* (2003) a resistência à tetraciclina em *Lactobacillus* ssp. é considerada como uma característica adquirida, que pode ser conjugalmente transferida para outros gêneros de bactérias do ácido láctico e se tornar um problema de segurança para a saúde pública de potenciais estirpes probióticas. Desde que tetraciclina é muito utilizada na medicina humana e animal, na aquicultura e assim como um promotor de crescimento ou pulverizada sobre árvores de fruto, em alguns países (CHOPRA & ROBERT, 2001), é possível que os determinantes de resistência a tetraciclina atinjam os lactobacilos a partir de diferentes fontes

D'Aimmo *et al.* (2007) demonstrou que além dos aminoglicosídeos os *Lactobacillus* também são intrinsicamente resistentes a fluoroquinolonas e glicopeptídeos, explicando assim a grande porcentagem de estudos resistentes a ciprofloxacina.

Segundo Testore *et al.* (2002) cloranfenicol e eritromicina estão associados com a resistência adquirida, fato que corrobora a elevada quantidade de resistência encontrada contra estes antibióticos.

Resistência a penicilina foram reportadas em algumas espécies de *Lactobacillus* em produtos probióticos (TEMMERMAN *et al.*, 2003), embutidos (GEVERS *et al.*, 2003) e queijos (FLORÉZ *et al.*, 2006).

As bactérias do gênero *Pediococcus*, em conjunto com outras espécies de BAL como as pertencentes aos gêneros *Leuconostoc* e *Lactobacillus*, são responsáveis pela fermentação de diversos alimentos para humanos e animais. Foram analisadas 11 cepas de *Pediococcus* ssp., pertencentes a três espécies diferentes. Dentre os resultados encontrados, verifica-se que todas as cepas possuíam resistência a vancomicina. Tal resultado é explicado pela propriedade de resistência intrínseca que muitas bactérias ácido lácticas possuem, como mostrou Gotcheva *et al.* (2002) e por Beyatli *et al.* (2007).

Foram encontradas três espécies do gênero *Leuconostoc* nos estudos, onde *Leuconostoc mesenteroides* representaram aproximadamente 67% destas cepas. Os antibióticos que em *Leuconostoc* ssp. apresentaram mais resistência foram: gentamicina, canamicina, vancomicina, ciprofloxacina, cloranfenicol, estreptomicina e tetraciclina.

Leuconostoc ssp. assim como as bactérias do gênero *Lactobacillus* e *Pediococcus* apresentam elevada resistência contra vancomicina, devido à conhecida resistência intrínseca a glicopéptidos destes gêneros bacterianos (PERICHON & COURVALIN, 2000). Este grupo bactérias ainda apresenta resistência intrínseca aos aminoglicosídeos, glicopeptídeos e sulfametoxazol (MATHUR & SINGH, 2005).

O gênero *Lactococcus* possui a capacidade de converter carboidratos fermentáveis em ácido láctico. *Lactococcus* ssp. podem ocorrer naturalmente em materiais vegetais e alimentos fermentados (FORTINA *et al.*, 2007; WHALTER *et al.*, 2008). Este gênero é composto por sete espécies: *L. garvieae*, *L. fujiensis*, *L. piscium*, *L. chungangensis*, *L. plantarum*, *L. raffinolactis* e *L. lactis* (CAI *et al.*, 2011.). *L. garvieae* é o único tipo que é classificado como patogênico (ELLIOTT & FACKLAM, 1996; VENDRELL *et al.*, 2006).

Foram analisados 13 estudos que falam sobre *Lactococcus* ssp., entretando apenas duas linhagens foram encontradas: *Lactococcus lactis* e *Lactococcus garviae*. O antibiótico que apresentou maior resistência foi a tetraciclina, apresentando resistência em 8 dos 13 estudos do gênero analisados. Esta alta resistência pode estar associada à plasmídeos mobiliários (MAKI *et al.*, 2009) ou a transposons (FORTINA *et al.*, 2007).

Também foi encontrada uma alta resistência a clindamicina e eritromicina. A resistência a clindamicina confirma os resultados encontrados por Elliot & Facklam (1996) e Zlotkin *et al.* (1998). Resistência de *Lactococcus lactis* a canamicina, trimetoprim e ácido nalidíxico são semelhantes a resultados de outros estudos (FLORÉZ *et al.*, 2006; HERREROS *et al.*, 2005).

Ainda fizeram parte dos estudos uma cepa de *Vagococcus lutrae*, uma cepa de *Weissela confusa* e uma cepa de *Weissela helenica*. Como mostrado no estudo 5, *Vagococcus lutrae* e *Weissela helenica* apresentaram simultaneamente resistência as celafalosporinas - cefalexina e cefalotina – e a cloxacilina. *Weissela confusa* apresentou uma alta resistência à vancomicina.

Streptococcus thermophilus são bactérias ácido lácticas termofílicas de grande importância para a indústria de laticínios. Estas bactérias possuem status de GRAS nos EUA e status QPS na União Europeia, devido à sua longa história de uso seguro na produção de alimentos (MORANDI & BRASCA, 2012).

De acordo com Ammor *et al.* (2007), *S. thermophilus* são geralmente sensíveis ao cloranfenicol, tetraciclina, eritromicina, cefalotina, quinupristina / dalfopristina e ciprofloxacina. Em contraste, apresentam resistência de moderada a elevada em relação aos aminoglicosídeos (gentamicina, canamicina e estreptomicina), trimetoprim e sulfadiazina. A resistência desta espécie a tetraciclina é uma resistência adquirida, segundo Nawaz *et al.*(2011).

Estes resultados mostram que as BAL podem ser resistentes a agentes antimicrobianos. As BAL entram no trato gastrointestinal humano em grandes números, onde interagem com a microflora intestinal. Quando uma bactéria demonstra resistência a agentes antimicrobianos, é importante monitorar esta resistência para distinguir se é intrínseca ou adquirida. As cepas que transportam genes que codificam resistência não devem ser utilizadas como culturas iniciais.

Pois podem contribuir negativamente para uma descontrolada propagação da resistência aos antibióticos em toda a cadeia alimentar humana.

6.4.2. Bacteremia

Fizeram parte deste estudo dois artigos com as características das referências e dos estudos, descritas nas tabelas 11 e 12, respectivamente.

Tabela 11: Características das referências incluídas na avaliação do risco de BAL causarem bacteremia

Título	Autor	Ano	País	Periódico	Nome Científico da Bactéria	Tipo de estudo
81 Case of aortic endocarditis caused by <i>Lactobacillus casei</i>	Zé-Zé <i>et al.</i>	2004	Portugal	Journal of Medical Microbiology	<i>Lactobacillus casei</i>	Estudo de caso
82 <i>Lactobacillus paracasei</i> endocarditis in a consumer of probiotic	Franko <i>et al.</i>	2013	França	Médecines et Maladies Infectieuses	<i>Lactobacillus paracasei</i>	Estudo de caso

Os dois artigos que foram encontrados estavam ambos na língua inglesa, sendo um realizado em Portugal em 2004 e outro na França em 2013. Esta pequena amostra demonstra a escassez de estudos que relatam casos de bacteremia causados por bactérias lácticas extraídas de alimentos.

As características extraídas destes artigos estão apresentadas na Tabela 12.

Tabela 12: Característica dos estudos incluídos na revisão sobre bacteremia

	Gênero	Idade	Infecção	Fonte de Infecção	Histórico do Paciente
1	Masculino	53	Endocardite	logurte	Febre reumática
2	Masculino	77	Endocardite	logurte	Câncer de próstata em remissão, hérnia de hiato, prótese de quadril direito, insuficiência mitral devido a uma prolapso vascular, hipertensão e transtorno bipolar

Os estudos desenvolvidos nas duas pesquisas foram descritivos, ambos utilizaram o histórico médico do paciente para avaliar a ocorrência de bacteremia (Tabela 12).

Ambos os pacientes apresentaram uma inflamação na estrutura interna do coração chamada de endocardite. Esta infecção acomete principalmente as válvulas cardíacas e geralmente ocorre quando uma bactéria circulante na corrente sanguínea se aloja em uma das válvulas, e se multiplica formando o que chamamos de vegetação valvar. A vegetação das válvulas é um emaranhado de bactérias, glóbulos brancos, glóbulos vermelhos, fibrinas e restos celulares. Assim a bacteremia, que ocorre quando uma bactéria alcança a corrente sanguínea, é um evento essencial para ocorrer endocardite (CABRERA *et al.*, 2010).

No que diz respeito à idade dos pacientes ambos são adultos o que corrobora o exposto por Husni *et al.* (1997) de que as infecções causadas por *Lactobacillus* são mais frequentes em pacientes adultos com histórico médico de sérias doenças.

Dentre os quadros de infecção causados por BAL relatados na literatura 53% deles são referentes bacteremia (FRANKO *et al.*, 2013). A bacteremia causada por estas bactérias é rara, no entanto não se deve subestimar seu papel como patógeno quando ocorrem pois seu papel como invasores primários também não seja sempre fácil de se estabelecer. Endocardite é a infecção que mais produzem, sendo monobacteriana em mais de 90% dos casos (FRANKO *et al.*, 2013; CABRERA *et al.*, 2010).

De acordo com Borrielo *et al.* (2003), o risco de infecção causada por bactérias ácido lácticas é similar ao de infecções causadas por estirpes comensais,

e o consumo de probióticos apresenta risco desprezível para os consumidores, incluindo os indivíduos imunocomprometidos. Esta afirmativa é confirmada por Salminen *et al.* (2002) que verificou que o aumento do consumo de produtos lácticos não promoveu o aumento de bacteremia causada por *Lactobacillus* ssp.

Embora nenhuma ligação direta possa ser estabelecida para o desenvolvimento de endocardite por *Lactobacillus* ssp. e a ingestão de iogurte, o sistema imunológico comprometido dos pacientes pode ter sido o responsável por uma menor resistência na válvula aórtica, permitindo o estabelecimento das bactérias e o desenvolvimento da endocardite.

Apesar de o consumo de probióticos não poder ser considerado um fator de risco no desenvolvimento de doenças causadas por bactérias geralmente consideradas seguras (GRAS) estes casos clínicos individuais devem servir para lembrar que estes agentes podem causar doenças invasivas em certas populações.

7. CONCLUSÕES

- As BAL podem causar bacteremia;
- Várias BAL possuem resistência a antibióticos;
- Foi obtida a revisão sistemática contendo 80 artigos para resistência aos antibióticos e 2 para bacteremia;
- Atendendo ao objetivo geral proposto no estudo, conclui-se que: **as bactérias ácido lácticas podem oferecer risco à saúde.**

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACHOUAK, W. et al. Multiple facets of bacterial porins. **FEMS Microbiology Letters**, v.199, p.1-7, 2001.

ADIMPONG, D. B. et al. Antimicrobial susceptibility of bacillus strains isolated from primary starters for african traditional bread production and characterization of the bacitracin operon and bacitracin biosynthesis. **Applied and Environmental Microbiology**, v.78, n.22, p.7903–7914, 2012a.

AHMADOVA, A. et al. Proteolytic activities and safety of use of Enterococci strains isolated from traditional Azerbaijani dairy products. **European Food Research and Technology**, v. 233, n. 1, p. 131–140, 2011.

AKPINAR, A. et al. Antimicrobial activity and antibiotic resistance of *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* and *Streptococcus thermophilus* strains isolated from Turkish homemade yoghurts. **African Journal of Microbiology Research**, v. 5, n. 6, p. 675–682, 2011.

AL-JABOURI, M.M.; AL-MESHHADANI, N.S. A note on antibiotic-resistant *E. coli* in adult man, raw sewage and sewage polluted River Tigris in Mosul. **Journal of Applied Bacteriology**, v.59, p.513–518, 1985.

ALRABADI, N. I. The effect of several antibiotics on *Lactococcus garvieae* isolated from Jordanian dairy products. **American Journal of Agricultural and Biological Science**, v. 7, n. 4, p. 468–472, 2012.

AMMOR, M.S. et al. Antibiotic resistance in non-enterococcal lactic acid bacteria and bifidobacteria. **Food Microbiology**, v.24, n.6, p.559-570, 2007.

AMMOR, M.S. et al. Molecular characterization of intrinsic and acquired antibiotic resistance in lactic acid bacteria and bifidobacteria. **Journal of Molecular Microbiology and Biotechnology**, v.14, p.6-15, 2008.

ANTONY, S.J. et al. Lactobacillus bacteremia: description of the clinical course in adult patients without endocarditis. **Clinical Infectious Diseases**, v.23, p.773-778, 1996.

AQUILANTI, L. et al. Phenotypic, genotypic and technological characterization of predominant lactic acid bacteria in Pecorino cheese from central Italy. **Journal of Applied Microbiology**, v.103, p.948-960, 2007.

ARGYRI, A. A. et al. Selection of potential probiotic lactic acid bacteria from fermented olives by in vitro tests. **Food Microbiology**, v. 33, n. 2, p. 282–291, 2013.

ASLIM, B.; BEYATLI, Y. Antibiotic resistance and plasmid DNA contents of Streptococcus thermophilus strains isolated from Turkish yogurts. **Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences**, v. 28, n. 2, p. 257–263, 2004.

AYMERICH, T. et al. Safety properties and molecular strain typing of lactic acid bacteria from slightly fermented sausages. **Journal of Applied Microbiology**, v. 100, n. 1, p. 40–49, 2006.

BADARÓ, A.C.L. et al. Alimentos probióticos: aplicações como promotores da saúde humana – parte 2. **Revista Digital de Nutrição**, v.3, n.4, p.396-416, 2009.

BARBOSA, J. et al. Antibiotic susceptibility of enterococci isolated from traditional fermented meat products. **Food Microbiology**, v. 26, n. 5, p. 527–532, 2009.

BARTON, M.D. Antibiotic use in animal feed and its impact on human health. **Nutrition Research**, v.13, p.279-299, 2000.

BELICOVÁ, A. et al. Antimicrobial susceptibility of Enterococcus species isolated from Slovak Bryndza cheese. **Folia Microbiologica**, v. 52, n. 2, p. 115–119, 2007.

BEN OMAR, N. et al. Functional and Safety Aspects of Enterococci Isolated from

Different Spanish Foods. **Systematic and Applied Microbiology**, v. 27, n. 1, p. 118–130, 2004.

BERNARDEAU, M. et al. Safety assessment of dairy microorganisms: The *Lactobacillus* genus. **International Journal of Food Microbiology**, v.126, p.278-295, 2008.

BESSELINK, M.G et al. Probiotic prophylaxis in patients with predicted severe acute pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Nederlands Tijdschrift. voor Geneeskunde**, v.152, p.685-696, 2008.

BESSIS, D. et al. *Lactobacillus acidophilus* endocarditis after an appendectomy. **Clinical Infectious Diseases**, v.20, n.3, p.724–725, 1995.

BEYATLI, Y. et al. Determination of some characteristic properties of lactic acid bacteria isolated from traditional hand-made Turkish yogurts. **Deutsche Lebensmittel-Rundschau**, v.103, p.517–522, 2007.

BLANDINO, G. et al. Antibiotic susceptibility of bacterial isolates from probiotic products available in Italy. **Microbial Ecology in Health and Disease**, v. 20, n. 4, p. 199–203, 2008.

BORRIELLO, S.P. et al. Safety of probiotics that contain Lactobacilli or Bifidobacteria, **Clinical Infectious Diseases**, v.36, p.775-780, 2003.

BOULARES, M. et al. Characterisation, identification and technological properties of psychotrophic lactic acid bacteria originating from tunisian fresh fish. **Journal of Food Safety**, v. 32, n. 3, p. 333–344, 2012.

BOUZA, C. et al. Efficacy of modern dressings in the treatment of leg ulcers: a systematic review. **Wound Repair Regen**, v.13, n.3, p.218-229, 2005.

BRADFORD, P. A. Extended-Spectrum {beta}-Lactamases in the 21st Century: Characterization, Epidemiology, and Detection of This Important Resistance Threat. **Clinical Microbiology Reviews**, v.14, p.933-951, 2001.

BRIANS, J.B.; WARNER, P.J. **Genetics of Lactic Acid Bacteria**. 3. ed. Springer, 2003, 394p.

BUSANI, L. et al. Antimicrobial susceptibility of vancomycin-susceptible and – resistant enterococci isolated in Italy from raw meat products, farm animals, and human infections. **International Journal of Food Microbiology**, v.97, p.17-22, 2004.

CABRERA, J.J. et al. Endocarditis due to *Lactobacillus casei/paracasei*. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v.28, n.7, p.471-476, 2010.

CAI, Y. et al. *Lactococcus fujiensis* sp. Nov, a lactic acid bacterium isolated from vegetable matter. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, v.61, p.1590-1594, 2011.

CANNON, J.P. et al. Pathogenic relevance of *Lactobacillus*: a retrospective review of over 200 cases. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v.24, p.31-40, 2005.

ČANŽEK MAJHENIČ, A. et al. Characterisation of the *Lactobacillus* community in traditional Karst ewe's cheese. **International Journal of Dairy Technology**, v. 60, n. 3, p. 182–190, 2007.

CEBECI, A.; GÜRAKAN, C. Properties of potential probiotic *Lactobacillus plantarum* strains. **Food Microbiology**, v.20, p.511–518, 2003.

CHOPRA, I.; ROBERTS, M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v.65, p.232–260, 2001.

COPPOLA, R. et al. Antibiotic susceptibility of *Lactobacillus rhamnosus* strains isolated from Parmigiano Reggiano cheese. **Lait**, v. 85, n. 3, p. 193–204, 2005.

CORONADO, B.E. et al. Antibiotic-induced D-lactic acidosis. **Annals of Internal Medicine**, v.122, p.839–842, 1995.

COSENTINO, S. et al. Genotypic and technological characterization of enterococci isolated from artisanal Fiore Sardo cheese. **Journal of Dairy Research**, v. 71, n. 4, p. 444–450, 2004.

COSTA, T.E.M.M. et al. Avaliação de risco de organismos geneticamente modificados. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.16, n.1, p.327-336, 2011.

CLAYCAMP, H.G.; HOOBERMAN, B.H. Antimicrobial resistance risk assessment in food safety. **Journal of Food Protection**, v.67, p.2063-2071, 2004.

D'AIMMO, M.R. et al. Antibiotic resistance of lactic acid bacteria and *Bifidobacterium* spp. isolated from dairy and pharmaceutical products. **International Journal of Food Microbiology**, v. 115, p. 35-42, 2007.

DANIEL, C. et al. Recombinant lactic acid bacteria as mucosal biotherapeutic agents. **Trends in Biotechnology**, v.29, n.10, 2011.

DANIELSEN, M.; WIND, A., 2003. Susceptibility of *Lactobacillus* spp. to antimicrobial agents. **International Journal of Food Microbiology**, v.82, p.1–11, 2003.

DEVIRGILIIS, C. et al. Antibiotic resistance and microbial composition along the manufacturing process of Mozzarella di Bufala Campana. **International Journal of Food Microbiology**, v. 128, n. 2, p. 378–384, 2008.

DIXON, B. Sulfa's True Significance. **Microbe**, v.1, p.500-501, 2006.

DONOHUE, D.C. Safety of Novel Probiotic Bacteria. **Lactic Acid Bacteria: Microbiological and Functional Aspects**. ed. Salminen, S., von Wright, A. and Ouwehand, A., p.531-546, 2004.

DUANGJITCHAROEN, Y. et al. Selection of probiotic lactic acid bacteria isolated from fermented plant beverages. **Pakistan Journal of Biological Sciences**, v. 11, n. 4, p. 652–655, 2008.

DUBUGRAS, M.T.B.; PÉREZ-GUTIÉRREZ, E. **Revisão sistemática como ferramenta da avaliação de riscos microbiológicos**. Rio de Janeiro, 2009, 216 p.

DUŠKOVÁ, M.; KARPÍŠKOVÁ, R. Antimicrobial resistance of lactobacilli isolated from food. **Czech Journal of Food Sciences**, v. 31, n. 1, p. 27–32, 2013.

EL DIB, R.P. Como praticar a medicina baseada em evidências. **Jornal Vascular Brasileiro**, v.6, n.1, p.1-4, 2007.

ELLIOT, J. A.; FACKLAM, R. R. Antimicrobial susceptibilities of *Lactococcus lactis* and *Lactococcus garvieae* and a proposed method to discriminate between them. **Journal of Clinical Microbiology**, v.34, p.1296–1298, 1996.

ENGLAND. Her Majesty's Stationery Office. **Swann Report**. Londres, 1969. 91p.

ERDOĞRUL, Ö.; ERBILIR, F. Isolation and characterization of *Lactobacillus bulgaricus* and *Lactobacillus casei* from various foods. **Turkish Journal of Biology**, v. 30, n. 1, p. 39–44, 2006.

ESSID, I. et al. Technological and safety properties of *Lactobacillus plantarum* strains isolated from a Tunisian traditional salted meat. **Meat Science**, v. 81, n. 1, p. 203–208, 2009.

EUROPEAN COMMISSION. Opinion of the Scientific Committee on a request

from EFSA on the introduction of a Qualified Presumption of Safety (QPS) approach for assessment of selected microorganisms referred to EFSA. **EFSA Journal**, v. 587, p.1-16, 2007.

EUROPEAN COMMISSION. Opinion of the scientific panel on additives and products or substances used in animal feed on the updating of the criteria used in the assessment of bacteria for resistance to antibiotics of human or veterinary importance. **EFSA Journal**, v. 223, p.1-12, 2005.

EUROPEAN COMMISSION. Technical guidance prepared by the Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP) on the update of the criteria used in the assessment of bacterial resistance to antibiotics of human or veterinary importance. **EFSA Journal**, p.1-15, 2008.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. Guidance of Human Health Risk Benefit Assessment of Foods. **EFSA Journal**, v.8, n.7, 2010.

FERNANDES, P. Antibacterial discovery and development-the failure of success? **Nature Biotechnology**, v.24, p.1497-503, 2006.

FERNÁNDEZ, E. et al. Phenotypic, genetic and technological characterization of *Lactococcus garvieae* strains isolated from a raw milk cheese. **International Dairy Journal**, v. 20, n. 3, p. 142–148, 2010.

FILHO, J.E. et al. **Manual Endnote Web**. 2010. Sistema Integrado de Bibliotecas, Universidade de São Paulo, São Paulo.

FISHER, J.F. et al. Bacterial resistance to betalactam antibiotics: compelling opportunism, compelling opportunity. **Chemical Reviews**, v.105, p. 395-424, 2005.

FLÓREZ, A. B. et al. Susceptibility of *Lactobacillus plantarum* strains to six antibiotics and definition of new susceptibility-resistance cutoff values. **Microbial Drug**

Resistance, v. 12, n. 4, p. 252–256, 2006.

FOOD AND AGRICULTURAL ORGANIZATION/WORLD HEALTH ORGANIZATION.
Nutrient risk assessment project. **International Programme on Chemical Safety**, maio, 2005.

FORTINA, M.G. et al. Phenotypic typing, technological properties and safety aspects of *Lactococcus garvieae* strains from dairy environments. **Journal of Applied Microbiology**, v.103, p.445–453, 2007.

FRACALANZZA, S. A. P. et al. Antimicrobial resistance profiles of enterococci isolated from poultry meat and pasteurized milk in Rio de Janeiro, Brazil. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 102, n. 7, p. 853–859, 2007.

FRANKO, B. et al. *Lactobacillus paracasei* endocarditis in a consumer of probiotics. **Médecine et maladies infectieuses**, v.43, p.170-173, 2013.

FREITAS, A. Brasil tem de três a quatro farmácias a mais por pessoa. **Infonet**, Sergipe, 26 out. 2012. Disponível em:
<<http://www.infonet.com.br/saude/ler.asp?id=135784>>. Acessado em: 05 de agosto de 2013.

GAISER, R.A. et al. Production of eukaryotic antimicrobial peptides by bacteria: A review. **Science against microbial pathogens: communicating current research and technological advances**. ed. Méndez-Villas, v.2. p.992-1002, 2011.

GASSER, F. Safety of lactic acid bacteria and their occurrence in human clinical infections. **Bulletin de L'Institut Pauster**, v.92, p.45-67, 1994.

GEORGIEVA, R. N. et al. Identification and in vitro characterisation of *Lactobacillus plantarum* strains from artisanal Bulgarian white brined cheeses. **Journal of Basic Microbiology**, v. 48, n. 4, p. 234–244, 2008.

GEVERS, D. et al. In vitro conjugal transfer of tetracycline resistance from Lactobacillus isolates to other Gram-positive bacteria. **FEMS Microbiology Letters**, v. 225, n. 1, p. 125–130, 2003.

GOH, E.B. et al. Transcriptional modulation of bacterial gene expression by subinhibitory concentrations of antibiotics. **Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America**, v.99, p.17025-17030, 2002.

GOMES, B.C. et al. Prevalence and characterization of Enterococcus spp. isolated from Brazilian foods. **Food Microbiology**, v. 25, n. 5, p. 668–675, 2008.

GOMES, F.S. **Antagonismo entre leveduras e bactérias lácticas na fermentação alcoólica**. 2009. 171 f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos) – Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz, Universidade de São Paulo, Sorocaba, 2009.

GONÇALVES, S.M.L. **Identificação e caracterização de bactérias do ácido láctico isoladas de um produto cárneo fermentado tradicional e do ambiente fabril**. 2009. 80f. Dissertação (Mestrado em Segurança Alimentar) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa, 2009.

GOTCHEVA, V. et al. Assessment of potential probiotic properties of lactic acid bacteria and yeast strains. **Food Biotechnology**, v.16, p.211-225, 2002.

GRIGORYAN, L. et al. Self-medication with antimicrobial drugs in Europe. **Emerging Infectious Disease Journal**, v.12, p.452-459, 2006.

GUIMARÃES, D.O. et al. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Química Nova**, v.33, n.3, p.667-679, 2010.

HAMMAD, A. M.; SHIMAMOTO, T. Towards a compatible probiotic-antibiotic

combination therapy: Assessment of antimicrobial resistance in the Japanese probiotics. **Journal of Applied Microbiology**, v. 109, n. 4, p. 1349–1360, 2010.

HARVEY, C. Periodontal disease: Why it is so common, and why it is important in our patients. In: International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians, Rimini, Italy, p.33, 2006.

HAWKEY, P.M. Mechanisms of quinolone action and microbial response. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.51, p. 29–35, 2003.

HAYES, J.R. et al. Prevalence and antimicrobial resistance of Enterococcus species isolated from retail meats. **Applied and Environmental Microbiology**, v.69, p.7153-7160, 2003.

HERREROS, M. A. et al. Antimicrobial activity and antibiotic resistance of lactic acid bacteria isolated from Armada cheese (a Spanish goats' milk cheese). **Food Microbiology**, v. 22, n. 5, p. 455–459, 2005.

HOEFLER, R. et al.. Ações que estimulam o uso racional de antimicrobianos. **Boletim Farmacoterapêutico**, n.4, 2006.

HUSNI, R.N. et al. Lactobacillus bacteremia and endocarditis: review of 45 cases. **Clinical Infectious Diseases**, v.25, p.1048-1055, 1997.

ISHIBASHI, N.; YAMAZAKI, S. Probiotics and Safety. **The American Journal of Clinical Nutrition** , v.73, p.465S-470S, 2001.

JACOBSEN, L. et al. Horizontal transfer of tet(M) and erm(B) resistance plasmids from food strains of Lactobacillus plantarum to Enterococcus faecalis JH2-2 in the gastrointestinal tract of gnotobiotic rats. **FEMS Microbiology Ecology**, v.59, p.158–166, 2007.

JAHAN, M. et al. Antimicrobial resistance of Enterococcus species from meat and

fermented meat products isolated by a PCR-based rapid screening method. **International Journal of Food Microbiology**, v. 163, n. 2-3, p. 89–95, 2013.

JAMET, E. et al. Prevalence and characterization of antibiotic resistant *Enterococcus faecalis* in French cheeses. **Food Microbiology**, v. 31, n. 2, p. 191–198, 2012.

JAWETZ, E. et al. **Microbiologia Médica**. ed. Guanabara Koogan, 524p., 2001.

JI, Y. et al. Functionality and safety of lactic bacterial strains from Korean kimchi. **Food Control**, v. 31, n. 2, p. 467–473, 2013.

KAPIL, A. The challenge of antibiotic resistance: Need to contemplate. **Indian Journal of Medical Research**, v.121, p.83-91, 2005.

KASTNER, S. et al. Antibiotic susceptibility patterns and resistance genes of starter cultures and probiotic bacteria used in food. **Systematic and Applied Microbiology**, v. 29, n. 2, p. 145–155, 2006.

KAYE, D. Current use for old antibacterial agents: polymyxins, rifampin, and aminoglycosides. **Infectious Disease Clinics of North America**, v.18, p. 669-89, 2004.

KHACHATOURIANS, G.G. Agricultural use of antibiotics and the evolution and transfer of antibiotic-resistant bacteria. **Canadian Medical Association Journal**, v.159, p.1129-1136, 1998.

KIM, H.J. et al. Characterization of lactic bacterial strains isolated from raw milk. **Asian-Australasian Journal of Animal Sciences**, v. 19, n. 1, p. 131–136, 2006b.

KLAYRAUNG, S. et al. Probiotic properties of lactobacilli isolated from Thai traditional food. **Scientia Pharmaceutica**, v. 76, n. 3, p. 485–503, 2008.

KOO, M. et al. Antibiotic susceptibility and molecular typing of *Enterococcus faecalis*

from retail pork meat products in Korea. **Journal of the Korean Society for Applied Biological Chemistry**, v. 56, n. 3, p. 295–299, 2013.

KROČKO, M. et al. Occurrence, Isolation and antibiotic resistance of Enterococcus species Isolated from raw pork, beef and poultry. **Journal of Food and Nutrition Research**, v. 46, n. 2, p. 91–95, 2007.

KUMAR, M. et al. Mitogenic response and probiotic characteristics of lactic acid bacteria isolated from indigenously pickled vegetables and fermented beverages. **World Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 28, n. 2, p. 703–711, 2012.

LAMBERT, P.A. Bacterial resistance to antibiotics: modified target sites. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.57, p.1471-85, 2005.

LANDETA, G. et al. Technological and safety properties of lactic acid bacteria isolated from Spanish dry-cured sausages. **Meat Science**, v. 95, n. 2, p. 272–280, 2013b.

LAVANYA, B. et al. Plasmid profiling and curing of Lactobacillus strains isolated from fermented milk for probiotic applications. **Advance Journal of Food Science and Technology**, v. 3, n. 2, p. 95–101, 2011.

LAVILLA-LERMA, L. et al. Characterization of functional, safety, and gut survival related characteristics of Lactobacillus strains isolated from farmhouse goat's milk cheeses. **International Journal of Food Microbiology**, v. 163, n. 2-3, p. 136–145, 2013.

LECLERCQ, R. Enterococci acquire new kinds of resistance. **Clinical Infectious Diseases**, v.24. p.S80–S84, 1997.

LEVY, S.B.; MARSHALL, B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. **Nature Medicine**, v.10, p.S122-S129, 2004.

LI, J. et al. Safety evaluation in vitro of Enterococcus durans from Tibetan traditional

fermented yak milk. **Journal of Microbiology**, v. 49, n. 5, p. 721–728, 2011.

LIASI, B. et al. Antimicrobial activity and antibiotic sensitivity of three isolates of lactic acid bacteria from fermented fish product. Malays. **Journal of Microbiology**, v.5, p.33-37, 2009.

LIU, C. et al. Antibiotic resistance of probiotic strains of lactic acid bacteria isolated from marketed foods and drugs. **Biomedical and Environmental Sciences**, v. 22, n. 5, p. 401–412, 2009.

MADIGAN, M. T. et al. **Microbiologia de Brock**. 10. ed Prentice Hall, 624p., 2004.

MADIGAN, M. T. et al. **Microbiologia de Brock**.12. ed. Artmed, 1160p., 2010.

MAGNÚSSON, S.H. et al. State of the art in benefit-risk analysis: Food microbiology. **Food and Chemical Toxicology**, v.50, p.33-39, 2012.

MAJHENIČ, A. Č. Et al. Enterococci from Tolminc cheese: Population structure, antibiotic susceptibility and incidence of virulence determinants. **International Journal of Food Microbiology**, v. 102, n. 2, p. 239–244, 2005.

MAKI, T. et al. A transferable 20-kilobase multiple drug resistance-conferring R plasmid (pKL0018) from a fish pathogen (*Lactococcus garvieae*) is highly homologous to a conjugative multiple drug resistance-conferring enterococcal plasmid. **Applied and Environmental Microbiology**, v.75, p.3370–3372, 2009.

MANNU, L. et al. Comparison of the incidence of virulence determinants and antibiotic resistance between *Enterococcus faecium* strains of dairy, animal and clinical origin. **International Journal of Food Microbiology**, v.88, p.291–304, 2003.

MARTINS, A.D.O. et al. Resistência de bactérias lácticas, isoladas de fezes de suínos e sua capacidade antagônica frente a microrganismos indicadores. **Revista de Ciências Agroveterinárias**, v.5, n.1, p.53-59, 2006.

MATHARA, J. M. et al. Functional characteristics of *Lactobacillus* spp. from traditional Maasai fermented milk products in Kenya. **International Journal of Food Microbiology**, v. 126, n. 1-2, p. 57–64, 2008.

MATHUR, S.; SINGH, R. Antibiotic resistance in food lactic acid bacteria—a review. **International Journal of Food Microbiology**, v.105, p.281–295, 2005.

MOKHBI, A. et al. Selection of *Lactobacillus plantarum* strains for their use as starter cultures in Algerian olive fermentations. **Selección de cepas de *Lactobacillus plantarum* para su uso como cultivos iniciadores en la fermentación de aceitunas de Argelia**, v. 60, n. 1, p. 82–88, 2009.

MONTEAGUDO-MERA, A. et al. In vitro evaluation of physiological probiotic properties of different lactic acid bacteria strains of dairy and human origin. **Journal of Functional Foods**, v. 4, n. 2, p. 531–541, 2012.

MORANDI, S.; BRASCA, M. Safety aspects, genetic diversity and technological characterisation of wild-type *Streptococcus thermophilus* strains isolated from north Italian traditional cheeses. **Food Control**, v. 23, n. 1, p. 203–209, 2012.

MORROW, L.E. et al. Probiotics in the intensive care unit. **Nutrition in Clinical Practice**, v.27, n.2, p.235-241, 2012.

MOUSSA, O. B. et al. Characterisation and technological properties of psychotropic lactic acid bacteria strains isolated from Tunisian raw milk. **Annals of Microbiology**, v. 58, n. 3, p. 461–469, 2008.

MOZZI, F. et al. **Biotechnology of Lactic Acid Bacteria: Novel Applications**. 1. ed. Wiley-Blackwell, 2010, 417p.

MURRAY, B.E. The Life and Times of the Enterococcus. **Journal of Clinical Microbiology**, v.3, p.46–65, 1990.

MURRAY, P.R. et al. **Manual of clinical microbiology**. American Society for Microbiology, 2003.

NARENDRANATH. N.V. et al. Effects of lactobacilli on yeast-catalyzed ethanol fermentation. **Applied and Environmental Microbiology**, v.63, n.11, p.4158-4163, 1997.

NAWAZ, M. et al. Characterization and transfer of antibiotic resistance in lactic acid bacteria from fermented food products. **Current Microbiology**, v. 62, n. 3, p. 1081–1089, 2011.

NEU, H.C. The crisis in antibiotic resistance. **Science**, v.257, p.1064-1073, 1992.

NORMARK, H., NORMARK S. Evolution and spread of antibiotic resistance. **Journal of Internal Medicine**, v.252, n.2, p.91-106, 2002.

NOUSIAINEN, J. et al. Lactic acid bacteria as animal probiotics. **Lactic Acid Bacteria: Microbiological and Functional Aspects**. ed. Salminen, S., von Wright, A. and Ouwehand, A, p.547-580, 2004.

OGUNSHE, A. A. O. Effect of production batches of antibiotics on in vitro selection criterion for potential probiotic candidates. **Journal of Medicinal Food**, v. 11, n. 4, p. 753–760, 2008.

OGUNTOYINBO, F. A.; OKUESO, O. Prevalence, distribution and antibiotic resistance pattern among enterococci species in two traditional fermented dairy foods. **Annals of Microbiology**, v. 63, n. 2, p. 755–761, 2013.

OLIVER R. et al. Penicillins for the prophylaxis of bacterial endocarditis in dentistry. **The Cochrane Library** (online), 2002. Disponível em: <<http://www.bireme.br/cochrane/library>>. Acessado em 12/11/2013.

OSORNIO, J.S.; RAMÍREZ, L.E.S. Conceptos actuales de la endocarditis infecciosa: diagnóstico, tratamiento y profilaxis. **Medicina Interna de México**, v.16, n.1, p.23-29, 2000.

OZDOGAN, D. K. et al. Probiotic and antioxidative properties of L. Lactis II27 isolated from milk. **Biotechnology and Biotechnological Equipment**, v. 26, n. 1, p. 2750–2758, 2012.

PAN, L. et al. Assessment of antibiotic resistance of lactic acid bacteria in Chinese fermented foods. **Food Control**, v. 22, n. 8, p. 1316–1321, 2011.

PATEL, R. et al. Lactobacillemia in liver transplant patients. **Clinical Infectious Diseases**, v.18, p.207-212, 1994.

PEREIRA, A. L.; BACHION, M. M. Atualidades em revisão sistemática de literatura, critérios de força e grau de recomendação de evidência. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v.27, n.4, p.491-498, 2006.

PEREIRA, A. L. **Revisão sistemática da literatura sobre produtos usados no tratamento de feridas**. 2006. 129 f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) - Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2006.

PÉREZ PULIDO, R. et al. Resistance to antimicrobial agents in lactobacilli isolated from caper fermentations. **Antonie van Leeuwenhoek, International Journal of General and Molecular Microbiology**, v. 88, n. 3-4, p. 277–281, 2005.

PÉREZ-PULIDO, R. et al. Safety and potential risks of enterococci isolated from traditional fermented capers. **Food and Chemical Toxicology**, v. 44, n. 12, p. 2070–2077, 2006.

PERICHON, B.; COURVALIN, P. Update on vancomycin resistance. **International Journal of Clinical Practice**, v.115, p.88–93, 2000.

PETROVIĆ, T. et al. Comparative analysis of the potential probiotic abilities of lactobacilli of human origin and from fermented vegetables. **Archives of Biological Sciences**, v. 64, n. 4, p. 1473–1480, 2012.

PIARD, J.C. et al. Bactérias lácticas: as bactérias lácteas no centro de novos desafios tecnológicos. **Biotecnologia Ciência e Desenvolvimento**, Encarte Especial, 2011.

RADULOVIĆ, Z. et al. Characterization of autochthonous *Lactobacillus paracasei* strains on potential probiotic ability. **Mljekarstvo**, v. 60, n. 2, p. 86–93, 2010.

RAMOS, I.N.C. et al. Risco da Endocardite Infecçiosa nos Procedimentos Odontológicos, **Revista Brasileira de Cirurgia e Implantodontia**, v.8, n.29, p.35-39, 2001.

RAPOSO, M.J. et al. Endocardite Infecçiosa Provocada por Manipulação Odontológica. **Jornal Brasileiro de Odontologia Clínica**, v.2, n.9, p.77-80, 1998.

REID, G. Safe and efficacious probiotics: what are they? **Trends in Microbiology**, v.14, n.8, p.348-352, 2006.

RIBEIRO, G.R. **O bibliotecário e o compartilhamento de saberes e informação no contexto da avaliação de tecnologias em saúde**. 2010. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

ROBERTS, M.C. Update on acquired tetracycline resistance genes. **FEMS Microbiology Letters**, v.245, p.195-203, 2005.

ROJO-BEZARES, B. et al. Assessment of antibiotic susceptibility within lactic acid bacteria strains isolated from wine. **International Journal of Food Microbiology**, v. 111, n. 3, p. 234–240, 2006.

ROSSETTI, L. et al. A Qualified Presumption of Safety approach for the safety assessment of Grana Padano whey starters. **International Journal of Food**

Microbiology, v. 130, n. 1, p. 70–73, 2009.

SABIR, F. et al. Assessment of Potential Probiotic Properties of *Lactobacillus* spp., *Lactococcus* spp., and *Pediococcus* spp. Strains Isolated from Kefir. **Journal of Food Science**, v. 75, n. 9, p. M568–M573, 2010.

SALMINEN, M.K. et al. *Lactobacillus* bacteremia during a rapid increase in probiotic use of *Lactobacillus rhamnosus* GG in Finland. **Clinical Infectious Diseases**, v.35, p.1155-1160, 2002.

SALMINEN, S. et al. Demonstration of safety of probiotics—a review. **International Journal of Food Microbiology**, v.44, p.93–106, 1998.

SAMPAIO, R.F.; MANCINI, M.C. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa de evidência científica. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v.11, n.1, p.83-89, 2007.

SÁNCHEZ VALENZUELA, A. et al. Phenotypic and molecular antibiotic resistance profile of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* isolated from different traditional fermented foods. **Foodborne Pathogens and Disease**, v. 10, n. 2, p. 143–149, 2013.

SANDERS, M.E. et al. Safety assessment of probiotics for human use. **Gut Microbes**, v.1, p.164-185, 2010.

SAVASSI, L.C.M. et al. Proposta de metodologia de busca em evidências em atenção primária à saúde: o exemplo da osteoporose em homens. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, v.4, n.15, 2008.

SAXELIN, M. et al. *Lactobacilli* and bacteremia in southern Finland, 1989-1992. **Clinical Infectious Diseases**, v.22, p.564-566, 1996.

SHEA, K. Antibiotic Resistance: What is the impact of agricultural uses of antibiotics on children's health? **Pediatrics**, v.112, p.253-258, 2003.

SHORTT, C. The probiotic century: historical and current perspectives. **Trends in Food Science and Technology**, v.10, p.411-417, 1999.

SINGER, R.S. et al. Antibiotic resistance - the interplay between antibiotic use in animals and human beings. The **Lancet Infectious Diseases**, v.3, p.47-51, 2003.

SKELIN, A. et al. Phenotypic and genotypic characterization of indigenous Lactobacillus community from traditional Istrian Ewe's cheese. **Food Technology and Biotechnology**, v. 50, n. 3, p. 362–370, 2012.

SOOMRO, A. H.; MASUD, T. Probiotic characteristics of lactobacillus spp. isolated from fermented milk product dahi. **Food Science and Technology Research**, v. 18, n. 1, p. 91–98, 2012.

SOUSA, M.R.; RIBEIRO, A.L.P. Revisão sistemática e meta-análise de estudos de diagnóstico e prognóstico: um tutorial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.92, p.241-251, 2009.

SPARO, M. et al. Characteristics of an environmental strain, Enterococcus faecalis CECT7121, and its effects as additive on craft dry-fermented sausages. **Food Microbiology**, v. 25, n. 4, p. 607–615, 2008.

STRAUS, S.K.; HANCOCK, R.E. Mode of action of the new antibiotic for Grampositive pathogens daptomycin: comparison with cationic antimicrobial peptides and lipopeptides. **Biochimica et Biophysica Acta**, v.1758, p.1215-23, 2006.

SYBESMA, W. et al. Safe use of genetically modified lactic acid bacteria in food. Bridging the gap between consumers, green groups, and industry. **Electronic Journal of Biotechnology**, v.9, n.4, p.424-448, 2006.

TAN, Q. et al. Safety Assessment and Probiotic Evaluation of Enterococcus Faecium YF5 Isolated from Sourdough. **Journal of Food Science**, v. 78, n. 4, p. M587–M593, 2013.

TAVARES, W. **Manual de antibióticos e quimioterápicos antiinfeciosos**. ed. Atheneu, 2002, 1216p.

TEALE, C.J. Antimicrobial resistance and the food chain. **Journal of Applied Microbiology**, v.92, p.85S-89S, 2002.

TEMMERMAN, R. et al. Identification and antibiotic susceptibility of bacterial isolates from probiotic products. **International Journal of Food Microbiology**, v. 81, n. 1, p. 1–10, 2003.

TENSON, T.; MANKIN, A. Antibiotics and the ribosome. **Molecular Microbiology**, v.59, p.1664-77, 2006.

TESTORE, G.P. et al. Antibiotic susceptibility of lactobacilli isolated from the cervix of healthy women. **Microbial Ecology in Health and Disease**, v.14, p.14-18, 2002.

THOKCHOM, S.; JOSHI, S. R. Antibiotic resistance and probiotic properties of dominant lactic microflora from Tungrymbai, an ethnic fermented soybean food of India. **Journal of Microbiology**, v. 50, n. 3, p. 535–539, 2012.

TORO, C.R. **Uso de bactérias lácticas probióticas na alimentação de camarões *Litopenaeus vannamei* como inibidoras de microrganismos patogênicos e estimulantes do sistema imune**. 2005. 153 f. Tese (Doutorado em Processos Biotecnológicos) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2005.

TORRE, I. et al. Antimicrobial susceptibility and glycopeptide-resistance of enterococci in vegetables. **Italian Journal of Public Health**, v. 7, n. 1, p. 47–53, 2010.

TOSI, L. et al. Susceptibility of *Streptococcus thermophilus* to antibiotics. **Antonie van Leeuwenhoek, International Journal of General and Molecular Microbiology**, v. 92, n. 1, p. 21–28, 2007.

TRABULSI, L. R. et al. **Microbiologia**. 3. ed. Atheneu, 616p., 1999.

TYNKKYNEN, S. et al. Vancomycin resistance factor of *Lactobacillus rhamnosus* GG in relation to enterococcal vancomycin resistance (*van*) genes. **International Journal of Food Microbiology**, v. 41, p.195-204, 1998.

VALENZUELA, A. S. et al. Isolation and identification of *Enterococcus faecium* from seafoods: Antimicrobial resistance and production of bacteriocin-like substances. **Food Microbiology**, v. 27, n. 7, p. 955–961, 2010.

VAN DEN BOGAARD, A.E.; STOBBERINGH, E.E. Epidemiology of resistance to antibiotic. Links between animals and human. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v.14, p.327-335, 200.

VAN DEN BOGAARD, A.E.; STOBBERINGH, E.E Time to ban all antibiotics as animal growth-promoting agents? **The Lancet**, v. 348, p.619, 1996.

VENDRELL, D. et al. *Lactococcus garvieae* in fish: a review. **Compendium of Immunology and Microbiology of Infectious Diseases**, v.29, p.177–198, 2006.

WALTHER, C. et al. Antibiotic resistance in *Lactococcus* species from bovine milk: Presence of a mutated multidrug transporter *mdt(A)* gene in susceptible *Lactococcus garvieae* strains. **Veterinary Microbiology**, v. 131, n. 3-4, p. 348–357, 2008.

WANNMACHER L. Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: uma guerra perdida? **Uso Racional de Medicamentos**, v.1, n.4, p.1-6, 2004.

WILLIAMS, A. G.; WITHERS, S. E. Microbiological characterisation of artisanal farmhouse cheeses manufactured in Scotland. **International Journal of Dairy**

Technology, v. 63, n. 3, p. 356–369, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Fact sheet n° 338**: Medicines: rational use of medicines. maio, 2010. Disponível em:

<<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs338/en/>>. Acessado em: 12 de junho de 2013.

WRIGHT, G.D. Bacterial resistance to antibiotics: enzymatic degradation and modification. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.57, p.1451-1470, 2005.

WRIGHT, G.D. The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity. **Nature Reviews Microbiology**, v.5, p.175-86, 2007.

XU, F.-L. et al. PFGE genotyping and antibiotic resistance of *Lactobacillus* distributed strains in the fermented dairy products. **Annals of Microbiology**, v. 62, n. 1, p. 255–262, 2012.

YOGURTCU, N. N.; TUNCER, Y. Antibiotic susceptibility patterns of *Enterococcus* strains isolated from Turkish Tulum cheese. **International Journal of Dairy Technology**, v. 66, n. 2, p. 236–242, 2013.

YOUSIF, N. M. K. et al. Molecular characterization, technological properties and safety aspects of enterococci from “Hussuwa”, an African fermented sorghum product. **Journal of Applied Microbiology**, v. 98, n. 1, p. 216–228, 2005.

YUKSEKDAG, Z.N.; ASLIM, B. Assessment of Potential Probiotic and Starter Properties of *Pediococcus* spp. Isolated from Turkish-Type Fermented Sausages (Sucuk). **Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 20, n.1, p. 161-168, 2010.

ZÉ-ZÉ, L. et al. Case of aortic endocarditis caused by *Lactobacillus casei*. **Journal of Medical Microbiology**, v. 53, n. 5, p. 451–453, 2004.

ZHANG, H. et al. The Association of Biofilm Formation with Antibiotic Resistance in

Lactic Acid Bacteria from Fermented Foods. **Journal of Food Safety**, v. 33, n. 2, p. 114–120, 2013.

ZHANG, L. et al. Evaluation of the potential probiotic properties of *Lactobacillus* strains isolated from traditional fermented yak milk. **Journal of Food, Agriculture and Environment**, v. 9, n. 2, p. 18–26, 2011.

ZHANG, Z.Y. et al. Safety assessment of *Lactobacillus plantarum* JDM1 based on the complete genome. **International Journal of Food Microbiology**, v.153, p.166-170, 2012.

ZLOTKIN, A. et al. Identification of *Lactococcus garvieae* by PCR. **Journal of Clinical Microbiology**, v.36, p.983–985, 1998.

ZONENSCHAIN, D. et al. Erythromycin- and tetracycline-resistant lactobacilli in Italian fermented dry sausages. **Journal of Applied Microbiology**, v. 107, n. 5, p. 1559–1568, 2009.

APÊNDICE I: Características das referências incluídas na avaliação do risco de BAL apresentarem resistência a antibióticos

	Título	Autor	Ano	País	Periódico	Nome Científico da Bacteria	Metodologia	Conclusão (Resistentes a...)
01	A Qualified Presumption of Safety approach for the safety assessment of Grana Padano whey starters	Rosseti <i>et al.</i>	2009	Itália	International Journal of Food Microbiology	<i>Lactobacillus fermentum</i>	Microdiluição	Gentamicina, Tetraciclina e Vancomicina
02	A survey on biotechnological potential and safety of the novel <i>Enterococcus</i> species of dairy origin, <i>E. italicus</i>	Fortina <i>et al.</i>	2007	Alemanha	International Journal of Food Microbiology	<i>Enterococcus italicus</i>	Disco difusão	Cloranfenicol, Rifampicina, Tetraciclina, Trimetoprima, Vancomicina, Estreptomina e Gentamicina
03	Antibiotic resistance and microbial composition along the manufacturing process of Mozzarella de Bufala Campana	Devirgiliis <i>et al.</i>	2008	Itália	International Journal of Food Microbiology	<i>Lactobacillus delbrueckii</i> <i>Lactobacillus fermentum</i> <i>Lactobacillus paracasei</i> <i>Lactobacillus plantarum</i>	Microdiluição	Tetraciclina e Canamicina

04	Antibiotic Resistance and Plasmid DNA Contents of <i>Streptococcus thermophilus</i> Strains Isolated from Turkish Yogurts	Aslim & Beyatli	2004	Turquia	Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences	<i>Streptococcus thermophilus</i>	Disco difusão	Vancomicina, Ampicilina, Penicilina, Cefalotina, Eritromicina, Gentamicina, Tetraciclina e Cloranfenicol
05	Antibiotic Resistance and Probiotic Properties of Dominant Lactic Microflora from <i>Tungrymbai</i> , an Ethnic Fermented Soybean Food of India	Thokchom & Joshi	2012	Índia	The Journal of Microbiology	<i>Enterococcus canis</i> <i>Vagococcus lutrae</i> <i>Lactococcus lactis</i> <i>Lactobacillus plantarum</i> <i>Weissella hellenica</i>	Disco difusão	Cloxacilina, Eritromicina, Cefalexina e Cefalotina; _ Cloxacilina, Eritromicina, Cefalexina, Cefalotina e Oxacilina; Cloxacilina e Cefalexina; Cloxacilina, Cefalexina e Cefalotina; Cloxacilina, Cefalexina e Cefalotina
06	Antibiotic resistance in <i>Lactococcus</i> species from bovine milk: Presence of a mutated multidrug	Whalther <i>et al.</i>	2008	Suíça	Veterinary Microbiology	<i>Lactococcus lactis</i> <i>Lactococcus garvieae</i>	Diluição em agár	Clindamicina, Eritromicina e Tetraciclina Clindamicina, Estreptomicina e Tetraciclina

	transporter <i>mdt(A)</i> gene in susceptible <i>Lactococcus</i> <i>garvieae</i> strains						
07	Antibiotic resistance of lactic acid bacteria and <i>Bifidobacterium</i> spp. isolated from dairy and pharmaceutical products	D'Aimmo <i>et</i> <i>al.</i>	2007	Itália	International Journal of Food Microbiology	<i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i>	Microdiluição Aztreonam, Cicloserina, Canamicina, Metronidazol, Ácido Nalidíxico, Paromomicina, Polomixina B e Espectinomocina
						<i>Lactobacillus</i> <i>casei</i>	Aztreonam, Cicloserina, Canamicina, Metronidazol, Ácido Nalidíxico, Polomixina B, Espectinomocina e Vancomicina
						<i>Lactobacillus</i> <i>bulgaricus</i>	Aztreonam, Cicloserina, Canamicina, Metronidazol, Ácido Nalidíxico, Neomicina, Paromomicina, Polomixina B, Espectinomocina e Estreptomicina
						<i>Streptococcus</i> <i>thermophilus</i>	Cicloserina, Metronidazol, Ácido Nalidíxico, Neomicina, Paromomicina, Polimixina B, Espectinomocina e Estreptomicina

08	Antibiotic Resistance of Probiotic Strains of Lactic Acid Bacteria Isolated from Marketed Foods and drugs	Liu <i>et al.</i>	2009	China	Biomedical and Environmental Sciences	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Disco difusão	Amicacina, Gentamicina, Ciprofloxacina e Trimetoprima/Sulfametoxazol
						<i>Lactobacillus casei</i>		Gentamicina, Vancomicina, Ciprofloxacina e Trimetoprima/Sulfametoxazol
						<i>Lactobacillus bulgarius</i>		Amicacina, Gentamicina, Vancomicina, Bacitracina, Ciprofloxacina e Trimetoprima/Sulfametoxazol
						<i>Lactobacillus plantarum</i>		Amicacina, Gentamicina, Vancomicina, Bacitracina, Ciprofloxacina e Trimetoprima/Sulfametoxazol
						<i>Lactobacillus rhamnosus</i>		Vancomicina e Trimetoprima/Sulfametoxazol
						<i>Lactococcus lactis</i>		Amicacina, Gentamicina, Ciprofloxacina, Rifampicina e Trimetoprima/Sulfametoxazol
						<i>Streptococcus thermophilus</i>		Amicacina, Gentamicina e Trimetoprima/Sulfametoxazol
						<i>Enterococcus faecalis</i>		Amicacina, Gentamicina, Vancomicina, Estreptomicina, Bacitracina, Ciprofloxacina, Cefotaxima, Rifampicina e Trimetoprima/Sulfametoxazol

						<i>Enterococcus faecium</i>		Amicacina, Gentamicina, Estreptomicina, Eritromicina, Rifampicina e Trimetoprima/Sulfametoxazol
09	Antibiotic susceptibility and molecular typing of <i>Enterococcus faecalis</i> from retail pork meat products in Korea	Koo <i>et al.</i>	2013	Coréia	Journal of the Korean Society for Applied Biological Chemistry	<i>Enterococcus faecalis</i>	Disco difusão e diluição em caldo	Tetraciclina, Eritromicina e Nitrofurantoína
10	Antibiotic susceptibility of bacterial isolates from probiotic products available in Italy	Blandino <i>et al.</i>	2008	Itália	Microbial Ecology in Health and Disease	<i>Lactobacillus salivarius</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus paracasei</i> <i>Lactobacillus bulgarius</i> <i>Streptococcus thermophilus</i>	Microdiluição e Etest	Vancomicina, Eritromicina, Gentamicina e Ciprofloxacina Gentamicina e Ciprofloxacina Vancomicina, Gentamicina e Ciprofloxacina Cefotaxima e Ciprofloxacina Ciprofloxacina
11	Antibiotic susceptibility of <i>Enterococci</i> isolated from	Barbosa <i>et al.</i>	2009	Portugal	Food Microbiology	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>	Microdiluição	Rifampicina, Tetraciclina, Eritromicina, Ciprofloxacina, Nitrofurantoína e Cloranfenicol

	traditional fermented meat products					<i>Enterococcus casseliflavus</i>		
12	Antibiotic susceptibility of <i>Lactobacillus rhamnosus</i> strains isolated from Parmigiano Reggiano cheese	Coppola <i>et al.</i>	2005	Itália	Lait	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Disco difusão	Amoxicilina, Oxacilina, Cefadroxil, Cefalexina, Cefazolina, Cefixima, Cefoperazona, Ceftazidima, Ceftriaxona, Cefuroxima, Ticarcilina, Ácido cluvânico, Bacitracina, Teicoplanina, Vancomicina, Gentamicina, Neomicina, Claritromicina, Lincomicina, Enoxacina, Ofloxacina, Pefloxacina e Sulfametoxazol/Trimetoprima
13	Antibiotic susceptibility patterns and resistance genes of starter cultures and probiotic bacteria used in food	Kastner <i>et al.</i>	2006	Suíça	Systematic and Applied Microbiology	<i>Lactobacillus curvatus</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus helveticus</i>	Disco difusão	Ácido Fusídico, Canamicina, Ofloxacina, Oxacilina, Estreptomicina, Tetraciclina, Tobramicina, Vancomicina, Cefotaxima, Gentamicina e Nitrofurantoína Canamicina, Ácido Nalidíxico, Nitrofurantoína, Estreptomicina e Tobramicina Ácido Fusídico, Canamicina, Nitrofurantoína, Ofloxacina, Estreptomicina, Tetraciclina e Tobramicina

						<i>Pediococcus pentosaceus</i>		Cefotaxima, Clindamicina, Nitrofurantoína, Ofloxacina, Oxacilina, Rifampicina, Tetraciclina, Tobramicina e Vancomicina
						<i>Lactobacillus pentosus</i>		Clindamicina, Canamicina, Lincomicina, Ofloxacina, Oxacilina, Penicilina, Estreptomicina, Tetraciclina, Tobramicina e Vancomicina
						<i>Lactobacillus rhamnosus</i>		Rifampicina, Canamicina, Ácido Nalidíxico, Nitrofurantoína, Tobramicina, Oxacilina, Estreptomicina e Vancomicina
						<i>Lactobacillus reuteri</i>		Cefotaxima, Clindamicina, Ácido Fusídico, Canamicina, Lincomicina, Meticilina, Ácido Nalidíxico, Nitrofurantoína, Ofloxacina, Oxacilina, Penicilina, Estreptomicina, Tetraciclina, Tobramicina e Vancomicina
14	Antibiotic susceptibility patterns of <i>Enterococcus</i> strains isolated from Turkish Tulum cheese	Yogurtcu & Tuncer	2013	Turquia	International Journal of Dairy Technology	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Enterococcus durans</i>	Disco difusão	Estreptomicina e Tetraciclina

15	Antimicrobial activity and antibiotic resistance of lactic acid bacteria isolated from Armada cheese (a Spanish goats' milk cheese)	Herreros <i>et al.</i>	2005	Espanha	Food Microbiology	<i>Lactococcus lactis</i> <i>Leuconostoc mesenteroides</i> <i>Lactobacillus plantarum</i>	Disco difusão	Ampicilina, Augementin®, Cefoxitina, Cefalotoxina, Oxacilina, Vancomicina, Teicoplanina, Cloranfenicol, Clindamicina, Rifampicina, Tetraciclina, Canamicina, Ciprofloxacina, Nitrofurantoína e Trimetropina Ampicilina, Augementin®, Cefoxitina, Cefalotoxina, Oxacilina, Vancomicina, Teicoplanina, Cloranfenicol, Clindamicina, Rifampicina, Tetraciclina, Canamicina, Ciprofloxacina, Nitrofurantoína e Trimetropina Ampicilina, Augementin®, Cefoxitina, Cefalotoxina, Oxacilina, Vancomicina, Teicoplanina, Clindamicina, Rifampicina, Tetraciclina, Canamicina, Ciprofloxacina, Nitrofurantoína e Trimetropina
----	---	------------------------	------	---------	-------------------	---	---------------	--

					<i>Lactobacillus brevis</i>		Ampicilina, Cefoxitina, Cefalotina, Oxacilina, Vancomicina, Teicoplanina, Cloranfenicol, Clindamicina, Rifampicina, Canamicina, Ciprofloxacina, Nitrofurantoína e Trimetropina
					<i>Lactobacillus casei</i>		Ampicilina, Augementin®, Cefoxitina, Cefalotina, Oxacilina, Vancomicina, Teicoplanina, Cloranfenicol, Clindamicina, Rifampicina, Tetraciclina, Canamicina, Ciprofloxacina, Nitrofurantoína e Trimetropina
16	Antimicrobial activity and antibiotic resistance of <i>Lactobacillus delbrueckii</i> ssp. <i>bulgaricus</i> and <i>Streptococcus thermophilus</i> strains isolated from Turkish homemade yoghurts	Akpinar <i>et al.</i>	2011	Turquia	African Journal of Microbiology Research	<i>Lactobacillus bulgaricus</i> <i>Streptococcus thermophilus</i>	Disco difusão Novobiocina, Optoquina e Bacitracina Novobiocina e Optoquina

17	Antimicrobial resistance of <i>Enterococcus</i> species from meat and fermented meat products isolated by a PCR-based rapid screening method	Jahan <i>et al.</i>	2013	Canadá	International Journal of Food Microbiology	<i>Enterococcus faecalis</i>	Microdiluição	Cloranfenicol, Eritromicina, Tetraciclina, Estreptomicina, Neomicina, Gentamicina, Tilosina e Clindamicina
						<i>Enterococcus faecium</i>		Cloranfenicol, Eritromicina, Tetraciclina, Estreptomicina, Neomicina, Tilosina, Clindamicina, Ciprofloxacina e Penicilina
						<i>Enterococcus gallinarum</i>		Tetraciclina e Clindamicina
18	Antimicrobial resistance of <i>Lactobacilli</i> isolated from food	Dusková & Karpískova	2013	República Tcheca	Czech Journal of Food Sciences	<i>Lactobacillus curvatus</i>	Disco difusão	Gentamicina, Estreptomicina e Tetraciclina
						<i>Lactobacillus paracasei</i>		Gentamicina
						<i>Lactobacillus plantarum</i>		Gentamicina, Cloranfenicol, Estreptomicina, Tetraciclina e Eritromicina
						<i>Lactobacillus sakei</i>		Oxacilina
19	Antimicrobial resistance profiles of <i>Enterococci</i>	Fracalanza <i>et al.</i>	2007	Brasil	Memórias do Instituto Oswaldo Cruz	<i>Enterococcus faecalis</i>	Disco difusão	Cloranfenicol, Eritromicina, Gentamicina, Nitrofurantoína, Norfloxacina, Estreptomicina e Tetraciclina

	isolated from poultry meat and pasteurized milk in Rio de Janeiro, Brazil					<i>Enterococcus casseliflavus</i>		Ciprofloxacina, Eritromicina, Gentamicina, Norfloxacina, Estreptomicina e Tetraciclina
						<i>Enterococcus durans</i>		Ciprofloxacina, Eritromicina, Gentamicina, Imipenem, Nitrofurantoína, Estreptomicina e Tetraciclina
						<i>Enterococcus gallinarum</i>		Eritromicina, Gentamicina, Estreptomicina e Tetraciclina
						<i>Enterococcus gilvus</i>		Eritromicina e Tetraciclina
						<i>Enterococcus faecium</i>		Ampicilina, Eritromicina, Imipenem, Penicilina e Tetraciclina
						<i>Enterococcus hirae</i>		Estreptomicina e Tetraciclina
20	Antimicrobial susceptibility and glycopeptide-resistance of <i>Enterococci</i> in vegetables	Torre <i>et al.</i>	2010	Itália	Italian Journal of Public Health	<i>Enterococcus faecium</i>	Disco difusão	Vancomicina, Teicoplanina, Gentamicina e Estreptomicina
						<i>Enterococcus faecalis</i>		Vancomicina, Teicoplanina, Gentamicina e Estreptomicina
						<i>Enterococcus avium</i>		Teicoplanina, Gentamicina e Estreptomicina
						<i>Enterococcus durans</i>		Vancomicina, Teicoplanina, Gentamicina e Estreptomicina
21	Antimicrobial susceptibility of	Belicová <i>et al.</i>	2007	Eslováquia	Folia Microbiologica	<i>Enterococcus faecium</i>	Disco difusão	Rifampicina, Eritromicina, Ciprofloxacina e

						<i>Enterococcus</i> <i>durans</i>		Nitrofurantoína
						<i>Enterococcus</i> <i>faecalis</i>		
22	Assessment of antibiotic resistance of lactic acid bacteria in Chinese fermented foods	Pan <i>et al.</i>	2011	China	Food Control	<i>Lactobacillus</i> <i>plantarum</i>	Microdiluição	Canamicina, Clindamicina, Eritromicina, Ciprofloxacina, Ampicilina, Cloranfenicol e Tetraciclina
						<i>Lactobacillus</i> <i>brevis</i>		Eritromicina e Ciprofloxacina
						<i>Lactobacillus</i> <i>mali</i>		Clindamicina e Tetraciclina
						<i>Lactobacillus</i> <i>fermentum</i>		Canamicina, Clindamicina, Eritromicina, Ciprofloxacina, Ampicilina, Cloranfenicol e Tetraciclina
						<i>Lactobacillus</i> <i>helveticus</i>		Canamicina, Clindamicina, Ampicilina e Cloranfenicol
						<i>Lactobacillus</i> <i>namurensis</i>		Canamicina, Clindamicina, Ciprofloxacina, Cloranfenicol e Tetraciclina
						<i>Enterococcus</i> <i>faecium</i>		Canamicina, Clindamicina, Eritromicina, Ciprofloxacina, Ampicilina, Cloranfenicol e Tetraciclina

23	Assessment of antibiotic susceptibility within lactic acid bacteria strains isolated from wine	Rojo-Bezares <i>et al.</i>	2006	Espanha	International Journal of Food Microbiology	<i>Lactobacillus plantarum</i>	Disco difusão	Ciprofloxacina, Vancomicina, Tetraciclina, Gentamicina, Canamicina, Estreptomicina, Sulfametoxazol e Trimetoprima
						<i>Lactobacillus paracasei</i>		Ciprofloxacina, Vancomicina, Sulfametoxazol e Trimetoprima
						<i>Leuconostoc mesenteroides</i>		Vancomicina e Sulfametoxazol
						<i>Pediococcus pentosaceus</i>		Ciprofloxacina, Vancomicina, Gentamicina, Canamicina e Sulfametoxazol
						<i>Pediococcus acidilactici</i>		Eritromicina, Ciprofloxacina, Vancomicina, Tetraciclina, Estreptomicina, Gentamicina, Canamicina e Sulfametoxazol
24	Assessment of potential probiotic and starter properties of <i>Pediococcus</i> spp. isolated from Turkish-type fermented sausages (Sucuk)	Yuksekdag & Aslim	2010	Turquia	Journal of Microbiology and Biotechnology	<i>Pediococcus pentosaceus</i>	Disco difusão	Amoxicilina, Penicilina, Ampicilina, Tetraciclina, Gentamicina, Vancomicina, Clindamicina e Lincomicina
						<i>Pediococcus acidilactici</i>		Amoxicilina, Eritromicina, Gentamicina, Vancomicina, Clindamicina e Lincomicina
						<i>Pediococcus dextrinicus</i>		Amoxicilina, Gentamicina, Vancomicina, Cloranfenicol, Clindamicina e Lincomicina

25	Assessment of Potential Probiotic Properties of <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Lactococcus</i> spp., and <i>Pediococcus</i> spp. Strains Isolated from Kefir	Sabir <i>et al.</i>	2010	Turquia	Journal of Food Science	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus helveticus</i> <i>Lactobacillus casei</i> <i>Pediococcus pentosaceus</i> <i>Lactococcus lactis</i>	Disco difusão	Gentamicina, Penicilina e Clindamicina Tetraciclina Clindamicina Vancomicina e Clindamicina
26	Characterisation and technological properties of psychotropic lactic acid bacteria strains isolated from Tunisian raw milk	Moussa <i>et al.</i>	2008	Tunísia	Annals of Microbiology	<i>Lactococcus lactis</i> <i>Lactobacillus plantarum</i>	Discos difusão	Cefuroxima, Ceftriaxona, Estreptomocina, Gentamicina, Amicacina, Colistina, Nitrofurantoína, Ácido Nalidíxico, Ciprofloxacina, Norfloxacina, Penicilina, Ampicilina, Cloranfenicol, Tetraciclina e Eritromicina Cefuroxima, Ceftriaxona, Estreptomocina, Gentamicina, Amicacina, Colistina, Nitrofurantoína, Ácido Nalidíxico, Ciprofloxacina, Norfloxacina, Cloranfenicol, Tetraciclina, Eritromicina e Rifampicina

					<i>Lactobacillus pentosus</i>		Cefuroxima, Ceftriaxona, Estreptomocina, Gentamicina, Amicacina, Colistina, Nitrofurantoína, Ácido Nalidíxico, Ciprofloxacina, Norfloxacin, Penicilina, Ampicilina, Cloranfenicol, Tetraciclina e Eritromicina
					<i>Lactobacillus brevis</i>		Cefuroxima, Ceftriaxona, Estreptomocina, Gentamicina, Amicacina, Colistina, Nitrofurantoína, Ácido Nalidíxico, Ciprofloxacina, Norfloxacin, Penicilina, Cloranfenicol, Tetraciclina e Eritromicina
					<i>Leuconostoc mesenteroides</i>		Cefuroxima, Ceftriaxona, Estreptomocina, Gentamicina, Amicacina, Colistina, Nitrofurantoína, Ácido Nalidíxico, Ciprofloxacina, Norfloxacin, Cloranfenicol e Eritromicina
27	Characterisation of the <i>Lactobacillus</i> community in	Çanzek Majhenič <i>et al.</i>	2007	Eslovênia	International Journal of Dairy Technology	Disco difusão	Eritromicina e Vancomicina Tetraciclina e Vancomicina

	traditional Karst ewe's cheese					<i>Lactobacillus plantarum</i>		Penicilina e Vancomicina
						<i>Lactobacillus curvatus</i>		Cloranfenicol e Vancomicina
						<i>Lactobacillus rhamnosus</i>		Eritromicina e Vancomicina
28	Characterisation, identification and technological properties of psychotrophic lactic acid bacteria originating from tunisian fresh fish	Boulares <i>et al.</i>	2012	Tunisia	Journal of Food Safety	<i>Lactobacillus lactis</i>	Disco difusão	Penicilina, Gentamicina, Colistina, Ciprofloxacina, Norfloxacina, Ácido nalidíxico, Eritromicina, Tetraciclina, Estreptomina, Nitrofurantoína, Rifampicina, Ampicilina, Cloranfenicol, Amicacina, Cefuroxina e Ceftriaxona
						<i>Carnobacterium piscicola</i>		Penicilina, Gentamicina, Colistina, Ciprofloxacina, Norfloxacina, Ácido nalidíxico, Eritromicina, Tetraciclina, Estreptomina, Nitrofurantoína, Rifampicina, Ampicilina, Cloranfenicol, Amicacina, Cefuroxina e Ceftriaxona

*Leuconostoc
mesenteroides*

Penicilina, Gentamicina,
Colistina, Ciprofloxacina,
Norfloxacina, Ácido nalidíxico,
Eritromicina, Tetraciclina,
Estreptomicina,
Nitrofurantoína, Rifampicina,
Ampicilina, Cloranfenicol,
Amicacina, Cefuroxina e
Ceftriaxona

*Lactobacillus
plantarum*

Penicilina, Gentamicina,
Colistina, Ciprofloxacina,
Norfloxacina, Ácido nalidíxico,
Eritromicina, Tetraciclina,
Estreptomicina, Rifampicina,
Ampicilina, Cloranfenicol,
Amicacina, Cefuroxina e
Ceftriaxona

*Lactobacillus
paracasei*

Penicilina, Gentamicina,
Colistina, Ciprofloxacina,
Norfloxacina, Ácido nalidíxico,
Eritromicina, Tetraciclina,
Estreptomicina,
Nitrofurantoína, Rifampicina,
Ampicilina, Cloranfenicol,
Amicacina, Cefuroxina e
Ceftriaxona

						<i>Lactobacillus brevis</i>		Penicilina, Gentamicina, Colistina, Ciprofloxacina, Norfloxacina, Ácido nalidíxico, Eritromicina, Tetraciclina, Estreptomicina, Nitrofurantoína, Rifampicina, Cloranfenicol, Amicacina e Cefuroxina
29	Characteristics of an environmental strain, <i>Enterococcus faecalis</i> CECT7121, and its effects as additive on craft dry-fermented sausages	Sparo <i>et al.</i>	2008	Argentina	Food Microbiology	<i>Enterococcus faecalis</i>	Disco difusão	Gentamicina e Estreptomicina
30	Characterization and transfer of antibiotic resistance in lactic acid bacteria from fermented food products	Nawaz <i>et al.</i>	2011	China	Current Microbiology	<i>Lactobacillus bulgarius</i>	Microdiluição	Gentamicina, Canamicina, Cloranfenicol e Ácido Nalidíxico
						<i>Lactobacillus acidophilus</i>		Eritromicina, Gentamicina, Ciprofloxacina, Canamicina e Ácido Nalidíxico
						<i>Lactobacillus casei</i>		Gentamicina, Ciprofloxacina, Canamicina, Estreptomicina, Ácido Nalidíxico e Vancomicina

<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Gentamicina, Ciprofloxacina, Canamicina, Estreptomicina, Ácido Nalidíxico e Vancomicina
<i>Lactobacillus fermentum</i>	Eritromicina, Clindamicina, Gentamicina, Ciprofloxacina, Canamicina, Estreptomicina, Ácido Nalidíxico e Vancomicina
<i>Lactobacillus plantarum</i>	Eritromicina, Clindamicina, Tetraciclina, Gentamicina, Ciprofloxacina, Canamicina, Estreptomicina, Ácido Nalidíxico e Vancomicina
<i>Lactobacillus brevis</i>	Tetraciclina, Gentamicina, ciprofloxacina, Canamicina, Ácido Nalidíxico e Vancomicina
<i>Lactobacillus parabrevis</i>	Gentamicina, Ciprofloxacina, Canamicina, Ácido Nalidíxico e Vancomicina
<i>Lactobacillus alimentarius</i>	Gentamicina, Ciprofloxacina, Canamicina, Ácido Nalidíxico e Vancomicina

<i>Lactobacillus salivarius</i>	Penicilina, Eritromicina, Clindamicina, Tetraciclina, Gentamicina, Ciprofloxacina, Canamicina, Cloranfenicol, Ácido Nalidíxico e Vancomicina
<i>Lactobacillus animalis</i>	Eritromicina, Tetraciclina, Gentamicina, Ciprofloxacina, Canamicina, Cloranfenicol, Ácido Nalidíxico e Vancomicina
<i>Lactobacillus parabuchneri</i>	Tetraciclina, Gentamicina, Ciprofloxacina, Canamicina, Cloranfenicol, Ácido Nalidíxico e Vancomicina
<i>Lactobacillus vaginalis</i>	Eritromicina, Ciprofloxacina, Canamicina, Ácido Nalidíxico e Vancomicina
<i>Lactobacillus kefiri</i>	Tetraciclina, Ciprofloxacina, Canamicina, Ácido Nalidíxico e Vancomicina
<i>Lactobacillus coryniformis</i>	Gentamicina, Ciprofloxacina, Canamicina, Ácido Nalidíxico e Vancomicina
<i>Streptococcus thermophilus</i>	Penicilina, Eritromicina, Clindamicina, Tetraciclina, Gentamicina, Ciprofloxacina, Canamicina, Cloranfenicol e Ácido Nalidíxico

31	Characterization of autochthonous <i>Lactobacillus paracasei</i> strains on potential probiotic ability	Radulovic <i>et al.</i>	2010	Sérvia	Mljekarstvo	<i>Lactobacillus paracasei</i>	Microdiluição	Estreptomicina, Canamicina e Penicilina
32	Characterization of functional, safety, and gut survival related characteristics of <i>Lactobacillus</i> strains isolated from farmhouse goat's milk cheeses	Lavilla-Lerma <i>et al.</i>	2013	Espanha	International Journal of Food Microbiology	<i>Lactobacillus plantarum</i>	ATB ENTEROC 5	Penicilina, Tetraciclina, Rifampicina, Ciprofloxacina, Levofloxacina, Vancomicina e Teicoplanina
33	Characterization of lactic bacterial strains isolated from raw milk	Kim <i>et al.</i>	2006	Coréia	Asian-Australasian Journal of Animal Sciences	<i>Lactobacillus casei</i> <i>Lactobacillus helveticus</i> <i>Lactobacillus pentosus</i>	Disco difusão	Ampicilina, Carbenicilina, Gentamicina, Lincomicina, Neomicina, Penicilina, Estreptomicina e Tetraciclina Ampicilina, Carbenicilina, Gentamicina, Lincomicina, Neomicina, Penicilina, Estreptomicina e Tetraciclina Ampicilina, Carbenicilina, Eritromicina, Gentamicina, Lincomicina, Neomicina, Penicilina, Estreptomicina e Tetraciclina

					<i>Streptococcus thermophilus</i>		Ampicilina, Carbenicilina, Eritromicina, Gentamicina, Lincomicina, Penicilina e Tetraciclina	
34	Comparative analysis of the potential probiotic abilities of <i>Lactobacilli</i> of human origin and from fermented vegetables	Petrovic <i>et al.</i>	2012	Sérvia	Archives of Biological Science Belgrade	<i>Lactobacillus plantarum</i>	Disco difusão	Estreptomina, Neomicina, Canamicina, Sulfametoxazol e Vancomicina
35	Effect of production batches of antibiotics on in vitro selection criterion for potential probiotic candidates	Ogunshe	2008	Nigéria	Journal of Medical Food	<i>Lactobacillus plantarum</i>	Disco difusão	Tetraciclina, Cloxacilina, Eritromicina, Gentamicina e Cloranfenicol
					<i>Lactobacillus acidophilus</i>		Tetraciclina, Cloxacilina, Gentamicina e Cloranfenicol	
					<i>Lactobacillus fermentum</i>		Cloxacilina e Gentamicina	
					<i>Lactobacillus lactis</i>		Tetraciclina e Cloxacilina	
					<i>Lactobacillus casei</i>		Tetraciclina, Cloxacilina e Eritromicina	
					<i>Lactobacillus brevis</i>		Tetraciclina, Cloxacilina, Eritromicina e Gentamicina	
					<i>Lactobacillus delbrueckii</i>		Tetraciclina, Cloxacilina, Eritromicina e Gentamicina	

36	<i>Enterococci</i> from Tolminc cheese - Population structure, antibiotic susceptibility and incidence of virulence determinants	Majhenic <i>et al.</i>	2005	Eslovênia	International Journal of Food Microbiology	<i>Streptococcus thermophilus</i>	Disco difusão	Clindamicina
37	Erythromycin- and tetracycline-resistant <i>Lactobacilli</i> in Italian fermented dry sausages	Zonenschain <i>et al.</i>	2009	Itália	Journal of Applied Microbiology	<i>Lactobacillus sakei</i> <i>Lactobacillus curvatus</i> <i>Lactobacillus plantarum</i> <i>Lactobacillus paracasei</i> <i>Lactobacillus brevis</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> <i>Lactobacillus reuteri</i>	Microdiluição	Eritromicina e Tetraciclina
38	Evaluation of the potential	Zhang <i>et al.</i>	2011	China	Journal of Food, Agriculture &	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Disco difusão	Cefalexina, Amicacina e Fortum

	probiotic properties of <i>Lactobacillus</i> strains isolated from traditional fermented yak milk			Environment	<i>Lactobacillus casei</i>			
39	Functional and Safety Aspects of <i>Enterococci</i> Isolated from Different Spanish Foods	Ben Omar <i>et al.</i>	2004	Espanha/Alemanha	Systematic and Applied Microbiology	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>	ATB ENTEROC 5	Eritromicina, Tetraciclina, Cloranfenicol, Rifampicina, Ciprofloxacina, Levofloxacina, Nitrofurantoína e Quinupristina/Dalfopristina Eritromicina, Tetraciclina, Cloranfenicol, Rifampicina, Ciprofloxacina, Levofloxacina, Vancomicina, Teicoplanina, Nitrofurantoína e Quinupristina/Dalfopristina
40	Functional characteristics of <i>Lactobacillus</i> spp. from traditional Maasai fermented milk products in Kenya	Mathara <i>et al.</i>	2008	Quenia	International Journal of Food Microbiology	<i>Lactobacillus plantarum</i> <i>Lactobacillus casei</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i>	Ettest®	Gentamicina, Estreptomicina e Ciprofloxacina
41	Functionality and safety of lactic bacterial strains	Ji <i>et al.</i>	2013	Coréia	Food Control	<i>Lactobacillus plantarum</i>	Diluição em agár	Gentamicina, Tetraciclina, Estreptomicina e Ciprofloxacina

	from Korean kimchi					<i>Leuconostoc citreum</i>		Gentamicina, Estreptomicina e Ciprofloxacina
42	Genotypic and technological characterization of <i>Enterococci</i> isolated from artisanal Fiore Sardo cheese	Cosentino <i>et al.</i>	2004	Itália	Journal of Dairy Research	<i>Enterococcus faecium</i>	Disco difusão	Canamicina, Gentamicina, Estreptomicina, Neomicina, Eritromicina, Tetraciclina, Cloranfenicol, Oxacilina, Penicilina, Amoxicilina e Vancomicina
						<i>Enterococcus durans</i>		Canamicina, Gentamicina, Estreptomicina, Neomicina, Eritromicina, Tetraciclina, Cloranfenicol, Oxacilina, Penicilina, Ampicilina, Amoxicilina e Vancomicina
						<i>Enterococcus faecalis</i>		Canamicina, Gentamicina, Estreptomicina, Neomicina, Eritromicina, Tetraciclina, Cloranfenicol e Oxacilina
43	Genotypic characterization and safety assessment of lactic acid bacteria from indigenous African fermented food products	Adimpong <i>et al.</i>	2012	Dinamarca	BMC Microbiology	<i>Lactobacillus plantarum</i>	Microdiluição	Canamicina, Estreptomicina e Vancomicina
						<i>Leuconostoc pseudomesenteroides</i>		Gentamicina, Canamicina, Estreptomicina e Vancomicina
						<i>Lactobacillus ghanensis</i>		Gentamicina, Canamicina, Estreptomicina, Tetraciclina e Vancomicina
						<i>Lactobacillus fermentum</i>		Canamicina, Estreptomicina e Vancomicina

					<i>Lactobacillus salivarius</i>		Canamicina, Estreptomicina e Vancomicina
					<i>Pediococcus acidilactici</i>		Gentamicina, Canamicina, Estreptomicina, Tetraciclina e Vancomicina
					<i>Weissella confusa</i>		Canamicina, Estreptomicina e Vancomicina
					<i>Pediococcus pentosaceus</i>		Canamicina, Estreptomicina, Tetraciclina e Vancomicina
44	Identification and antibiotic susceptibility of bacterial isolates from probiotic products	Temmerman <i>et al.</i>	2003	Bélgica	International Journal of Food Microbiology	Disco difusão	Canamicina, Tetraciclina, Eritromicina, Cloranfenicol e Vancomicina
					<i>Lactobacillus rhamnosus</i>		Canamicina, Tetraciclina, Eritromicina, Penicilina e Vancomicina
					<i>Lactobacillus casei</i>		Canamicina, Tetraciclina, Eritromicina, Penicilina, Cloranfenicol e Vancomicina
					<i>Lactobacillus johnsonii</i>		Canamicina, Eritromicina e Vancomicina
					<i>Lactobacillus plantarum</i>		Tetraciclina, Eritromicina, Penicilina e Vancomicina
					<i>Lactobacillus reuteri</i>		Canamicina, Tetraciclina, Penicilina, Cloranfenicol e Vancomicina
					<i>Lactobacillus bulgarius</i>		Canamicina e Vancomicina

					<i>Lactobacillus crispatus</i>		Canamicina, Tetraciclina, Eritromicina, Cloranfenicol e Vancomicina	
					<i>Streptococcus thermophilus</i>		Canamicina, Tetraciclina, Penicilina, Cloranfenicol e Vancomicina	
					<i>Enterococcus faecium</i>		Canamicina, Tetraciclina, Eritromicina, Penicilina, Cloranfenicol e Vancomicina	
					<i>Lactococcus Lactis</i>		Canamicina, Tetraciclina, Eritromicina e Cloranfenicol	
					<i>Pediococcus acidilactici</i>		Tetraciclina, Penicilina, Cloranfenicol e Vancomicina	
45	Identification and in vitro characterisation of <i>Lactobacillus plantarum</i> strains from artisanal Bulgarian white brined cheeses	Georgieva <i>et al.</i>	2008	Bulgária	Journal of Basic Microbiology	<i>Lactobacillus plantarum</i>	Disco difusão	Penicilina, Ampicilina, Vancomicina, Gentamicina, Tetraciclina, Estreptomina, Ácido Nalidíxico e Ciprofloxacina
46	In vitro evaluation of physiological probiotic properties of different lactic acid bacteria	Monteagudo-Mera <i>et al.</i>	2012	Espanha	Journal of Functional Foods	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> <i>Lactobacillus paracasei</i>	MIC Evaluator	Vancomicina, Gentamicina, Tetraciclina e Eritromicina Vancomicina, Gentamicina e Ciprofloxacina Vancomicina, Gentamicina e Ciprofloxacina

	strains of dairy and human origin					<i>Lactobacillus casei</i>		Vancomicina, Gentamicina e Ciprofloxacina
47	Isolation and characterization of <i>Lactobacillus bulgaricus</i> and <i>Lactobacillus casei</i> from various foods	Erdogrul & Erubilir	2006	Turquia	Turkish Journal of Biology	<i>Lactobacillus casei</i>	Disco difusão	Ampicilina, Vancomicina, Oxacilina, Cefalotina, Cefodizima e Tobramicina
48	Isolation and identification of <i>Enterococcus faecium</i> from seafoods - Antimicrobial resistance and production of bacteriocin-like substances	Valenzuela et al.	2010	Espanha	Food Microbiology	<i>Enterococcus faecium</i>	ATB ENTEROC 5	Nitrofurantoína, Eritromicina, Rifampicina, Quinupristina/Dalfopristina, Ciprofloxacina e Levofloxacina
49	Microbiological characterisation of artisanal farmhouse cheeses manufactured in Scotland	Williams & Withers	2010	Escócia	International Journal of Dairy Technology	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Enterococcus durans</i>	Etest	Ampicilina, Eritromicina, Gentamicina, Canamicina, Estreptomicina e Tetraciclina Ampicilina, Ciprofloxacina, Eritromicina, Canamicina, Estreptomicina, Teicoplanina, Tetraciclina e Vancomicina Ampicilina, Canamicina, Estreptomicina e Tetraciclina
50	Mitogenic	Kumar et al.	2012	Índia	World Journal of	<i>Lactobacillus</i>	Etest	Eritromicina e Cloranfenicol

	response and probiotic characteristics of lactic acid bacteria isolated from indigenously pickled vegetables and fermented beverages				Microbiology and Biotechnology	<i>casei</i> <i>Lactobacillus helveticus</i> <i>Lactobacillus bulgaricus</i> <i>Lactobacillus delbrueckii</i>		
51	Molecular characterization, technological properties and safety aspects of <i>Enterococci</i> from 'Hussuwa', an African fermented sorghum product	Yousif <i>et al.</i>	2005	Sudão	Journal of Applied Microbiology	<i>Enterococcus faecium</i>	Etest	Eritromicina, Penicilina, Ciprofloxacina e Vancomicina
52	Occurrence, Isolation and antibiotic resistance of <i>Enterococcus</i> species Isolated from raw pork, beef and poultry	Kročko <i>et al.</i>	2007	Eslováquia	Journal of Food and Nutrition Research	<i>Enterococcus faecium</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus durans</i> <i>Enterococcus casseliflavus</i>	Disco difusão	Ampicilina, Gentamicina, Tetraciclina, Eritromicina e Vancomicina

					<i>Enterococcus mundtii</i>		
53	PFGE genotyping and antibiotic resistance of <i>Lactobacillus</i> distributed strains in the fermented dairy products	Xu <i>et al.</i>	2012	China	Annls of Microbiology	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Microdiluição Imipenem, Gentamicina, Vancomicina, Eritromicina, Clindamicina, Trimetoprima/Sulfametoxazol, Amoxicilina, Gatifloxacina, Cloranfenicol, Tetraciclina, Fosfomicina, Ceftriaxona e Cefotaxima
						<i>Lactobacillus plantarum</i>	Vancomicina, Trimetoprima/sulfametoxazol, Amoxicilina, Gatifloxacina, Cloranfenicol, Tetraciclina, Fosfomicina, Ceftriaxona e Rifampicina
						<i>Lactobacillus paracasei</i>	Imipenem, Gentamicina, Vancomicina, Eritromicina, Clindamicina, Trimetoprima/Sulfametoxazol, Cloranfenicol, Tetraciclina, Fosfomicina, Ceftriaxona e Cefotaxima
						<i>Lactobacillus fermentum</i>	Cloranfenicol, Tetraciclina, Fosfomicina, Ceftriaxona e Cefotaxima
						<i>Lactobacillus lactis</i>	Gentamicina, vancomicina, Eritromicina e Ceftriaxona

					<i>Lactobacillus curvatus</i>		Vancomicina, Cloranfenicol e Fosfomicina	
					<i>Lactobacillus acidophilus</i>		Imipenem, Vancomicina, Trimetoprima/Sulfametoxazol, Cloranfenicol e Fosfomicina	
54	Phenotypic and genotypic characterization of indigenous <i>Lactobacillus</i> community from traditional Istrian Ewe's cheese	Skelin <i>et al.</i>	2012	Croácia/ Eslovênia	Food Technology and Biotechnology	<i>Lactobacillus casei</i> <i>Lactobacillus plantarum</i> <i>Lactobacillus brevis</i> <i>Pediococcus pentosaceus</i>	Disco difusão e Etest	Ampicilina, Penicilina, Tetraciclina e Vancomicina Rifampicina, Ampicilina, Penicilina, Tetraciclina, Clindamicina e Vancomicina Ampicilina, Penicilina, Tetraciclina, Clindamicina e Vancomicina Rifampicina, Ampicilina, Penicilina, Tetraciclina e Vancomicina
55	Phenotypic and molecular antibiotic resistance profile of <i>Enterococcus faecalis</i> and <i>Enterococcus</i>	Sánchez Valenzuela <i>et al.</i>	2013	Espanha	Foodborne Pathogens and Disease	<i>Enterococcus faecalis</i>	ATB ENTEROC 5	Eritromicina, Tetraciclina, Cloranfenicol, Rifampicina, Ciprofloxacina, Levofloxacina, Vancomicina, Teicoplanina, Nitrofurantoína, Estreptomicina e Quinupristina/Dalfopristina

	<i>faecium</i> isolated from different traditional fermented foods					<i>Enterococcus faecium</i>		Ampicilina, Penicilina, Eritromicina, Tetraciclina, Rifampicina, Ciprofloxacina, Levofloxacina, Vancomicina, Teicoplanina, Nitrofurantoína, Estreptomicina e Quinupristina/Dalfopristina
56	Phenotypic, genetic and technological characterization of <i>Lactococcus garvieae</i> strains isolated from a raw milk cheese	Fernández <i>et al.</i>	2010	Espanha	International Dairy Journal	<i>Lactococcus garvieae</i>	Microdiluição	Gentamicina, Canamicina, Estreptomicina, Neomicina, Tetraciclina, Trimetoprima e Rifampicina
57	Plasmid profiling and curing of <i>Lactobacillus</i> strains isolated from fermented milk for probiotic applications	Lavanya <i>et al.</i>	2011	Índia	Advance Journal of Food Science and Technology	<i>Lactobacillus pentosum</i> <i>Lactobacillus jungurthi</i> <i>Lactobacillus reuteri</i> <i>Lactobacillus fermentum</i> <i>Lactobacillus plantarum</i>	Disco difusão	Penicilina, Ampicilina, Vancomicina, Rifampicina e Trimetoprima Penicilina, Ampicilina, Rifampicina, Trimetoprima, Canamicina e Estreptomicina Penicilina, Ampicilina, Rifampicina e Trimetoprima Penicilina, Ampicilina, Vancomicina, Rifampicina e Trimetoprima Penicilina, Ampicilina, Canamicina e Bacitracina

						<i>Lactobacillus brevis</i>		Penicilina, Ampicilina, Vancomicina, Rifampicina, Trimetoprima, Canamicina e Estreptomicina
						<i>Lactobacillus casei</i>		Penicilina, Ampicilina, Rifampicina, Trimetoprima, Canamicina e Estreptomicina
58	Prevalence and characterization of antibiotic resistant <i>Enterococcus faecalis</i> in French cheeses	Jamet <i>et al.</i>	2012	França	Food Microbiology	<i>Enterococcus faecalis</i>	Disco difusão	Cloranfenicol, Eritromicina, Gentamicina, Canamicina, Minociclina, Tetraciclina e Sulfametoxazol/Trimetoprima
59	Prevalence and characterization of <i>Enterococcus</i> spp. isolated from Brazilian foods	Gomes <i>et al.</i>	2008	Brasil	Food Microbiology	<i>Enterococcus faecalis</i>	Disco difusão	Tetraciclina, Eritromicina e Gentamicina
						<i>Enterococcus faecium</i>		Vancomicina, Tetraciclina e Eritromicina
60	Prevalence, distribution and antibiotic resistance pattern among <i>Enterococci</i> species in two traditional fermented dairy foods	Oguntoyinbo & Okueso	2013	Nigéria	Annals of Microbiology	<i>Enterococcus faecalis</i>	Disco difusão	Estreptomicina, Cloranfenicol, Ceftriaxona, Gentamicina, Pefloxacina, Cotrimoxazol, Ciprofloxacina, Eritromicina e Vancomicina
						<i>Enterococcus faecium</i>		Estreptomicina, Ceftriaxona, Gentamicina, Pefloxacina, Cotrimoxazol, Ciprofloxacina, Eritromicina e Vancomicina

61	Probiotic and antioxidative properties of <i>L. Lactis</i> II27 isolated from milk	Ozdogan <i>et al.</i>	2012	Turquia	Biotechnology and Biotechnological Equipment	<i>Lactococcus lactis</i>	Disco difusão	Penicilina, Estreptomicina, Neomicina, Trimetoprima, Rifampicina, Sulfadiazina, Compostos Sulfonamidas, Ácido Nalidíxico, Novobiocina e Polimixina B
62	Probiotic Characteristics of <i>Lactobacillus</i> ssp. Isolated from Fermented Milk Product Dahi	Soomro & Masud	2012	Paquistão	Food Science and Technology Research	<i>Lactobacillus bulgarius</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus helveticus</i> <i>Lactobacillus casei</i>	Disco difusão	Canamicina, Ciprofloxacina e Vancomicina Canamicina, Cloranfenicol, Eritromicina, Ciprofloxacina e Vancomicina Canamicina, Ciprofloxacina e Vancomicina Canamicina, Ampicilina, Ciprofloxacina, Penicilina e Vancomicina
63	Probiotic properties of <i>Lactobacilli</i> isolated from Thai traditional food	Klayruang <i>et al.</i>	2008	Tailândia	Scientia Pharmaceutica	<i>Lactobacillus fermentum</i>	Diluição em agár	Ampicilina, Ciprofloxacina, Gentamicina, Linezolida, Trimetoprima e Vancomicina
64	Proteolytic activities and safety of use of <i>Enterococci</i> strains isolated from traditional Azerbaijani dairy	Ahmadova <i>et al.</i>	2011	França/Azerbaijão/Bulgária	European Food Research and Technology	<i>Enterococcus faecalis</i>	Microdiluição	Ciprofloxacina, Vancomicina e Canamicina

products

65	Resistance to antimicrobial agents in <i>Lactobacilli</i> isolated from caper fermentations	Pérez Pulido <i>et al.</i>	2005	Espanha	Journal of Food Safety	<i>Lactobacillus plantarum</i>	ATB ENTEROC 5	Penicilina, Tetraciclina, Rifampicina, Ciprofloxacina, Levofloxacina, Vancomicina, Teicoplanina e Nitrofurantoína
						<i>Lactobacillus brevis</i>		Tetraciclina, Ciprofloxacina, Levofloxacina, Vancomicina, Teicoplanina e Nitrofurantoína
						<i>Lactobacillus fermentum</i>		Ciprofloxacina, Vancomicina e Teicoplanina
66	Safety and potential risks of <i>Enterococci</i> isolated from traditional fermented capers	Pérez Pulido <i>et al.</i>	2006	Espanha	Food and Chemical Toxicology	<i>Enterococcus faecium</i>	ATB ENTEROC 5	Eritromicina, Cloranfenicol, Rifampicina, Ciprofloxacina, Levofloxacina, Nitrofurantoína e Quinupristina/Dalfopristina
						<i>Enterococcus faecalis</i>		Eritromicina, Tetraciclina, Cloranfenicol, Rifampicina, Ciprofloxacina, Levofloxacina, Nitrofurantoína, Gentamicina, Estreptomicina e Quinupristina/Dalfopristina

						<i>Enterococcus avium</i>		Eritromicina, Cloranfenicol, Rifampicina, Ciprofloxacina, Levofloxacina, Nitrofurantoína e Quinupristina/Dalfopristina
						<i>Enterococcus casseliflavus</i>		Eritromicina, Cloranfenicol, Rifampicina, Ciprofloxacina, Levofloxacina, Nitrofurantoína e Quinupristina/Dalfopristina
67	Safety aspects, genetic diversity and technological characterisation of wild-type <i>Streptococcus thermophilus</i> strains isolated from north Italian traditional cheeses	Morandi & Brasca	2012	Itália	Food Control	<i>Streptococcus thermophilus</i>	Disco difusão	Eritromicina, Oxacilina, Estreptomicina, Tetraciclina, Cloranfenicol e Vancomicina
68	Safety Assessment and Probiotic Evaluation of <i>Enterococcus faecium</i> YF5 Isolated from Sourdough	Tan <i>et al.</i>	2013	China	Journal of Food Science	<i>Enterococcus faecium</i>	Disco difusão	Espectinomicina, Gentamicina, Canamicina, Estreptomicina, Rifampicina, Ciprofloxacina, Polimixina B, Claritromicina, Eritrocina e Mupirocina

69	Safety evaluation in vitro of <i>Enterococcus durans</i> from Tibetan traditional fermented yak milk	Li <i>et al.</i>	2011	China	Journal of Microbiology	<i>Enterococcus durans</i>	Disco difusão	Levofloxacina, Gatifloxacina, Ciprofloxacina, Norfloxacina, Vancomicina, Rifampicina e Cloranfenicol
70	Safety properties and molecular strain typing of lactic acid bacteria from slightly fermented sausages	Aymerich <i>et al.</i>	2006	Espanha	Journal of Applied Microbiology	<i>Lactobacillus sakei</i> <i>Lactobacillus curvatus</i> <i>Leuconostoc mesenteroides</i>	Disco difusão	Ampicilina, Cloranfenicol, Gentamicina, Linezolid, Penicilina, Quinupristina/Dalfopristina, Tetraciclina e Vancomicina Ampicilina, Gentamicina, Penicilina, Tetraciclina e Vancomicina Ampicilina, Gentamicina, Penicilina, Tetraciclina e Vancomicina
71	Selection of <i>Lactobacillus plantarum</i> strains for their use as starter cultures in Algerian olive fermentations	Mokhbi <i>et al.</i>	2009	Argélia	Grasas y Aceites	<i>Lactobacillus plantarum</i>	Disco difusão	Cefoxitina, Oxacilina, Tetraciclina e Canamicina
72	Selection of potential	Argyri <i>et al.</i>	2013	Grécia	Food Microbiology	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	Microdiluição	Canamicina

	probiotic lactic acid bacteria from fermented olives by in vitro tests					<i>Leuconostoc pseudomesenteroides</i>		Canamicina, Tetraciclina e Cloranfenicol
						<i>Lactobacillus paraplantarum</i>		Canamicina
						<i>Lactobacillus plantarum</i>		Gentamicina e Canamicina
						<i>Lactobacillus pentosus</i>		Ampicilina, Gentamicina, Canamicina e Cloranfenicol
						<i>Lactobacillus paracasei</i>		Gentamicina, Canamicina e Tetraciclina
73	Selection of probiotic lactic acid bacteria isolated from fermented plant beverages	Duangjitcharen <i>et al.</i>	2008	Tailândia	Pakistan Journal of Biological Sciences	<i>Lactobacillus plantarum</i>	Microdiluição	Vancomicina, Bacitracina, Gentamicina, Canamicina, Estreptomicina, Norfloxacin e Polimexina B
74	Susceptibility of <i>Lactobacillus plantarum</i> strains to six antibiotics and definition of new susceptibility-resistance cutoff values	Floréz <i>et al.</i>	2006	Itália	Microbial Drug Resistance	<i>Lactobacillus plantarum</i>	Etest e Microdiluição	Tetraciclina

75	Susceptibility of <i>Streptococcus thermophilus</i> to antibiotics	Tosi <i>et al.</i>	2007	Itália	Antonie van Leeuwenhoek, International Journal of General and Molecular Microbiology	<i>Streptococcus thermophilus</i>	Microdiluição, Etest e Disco difusão	Tetraciclina, Eritromicina, Estreptomicina e Clindamicina
76	Technological and safety properties of <i>Lactobacillus plantarum</i> strains isolated from a Tunisian traditional salted meat	Essid <i>et al.</i>	2009	Tunísia	Meat Science	<i>Lactobacillus plantarum</i>	Disco difusão	Ampicilina, Tetraciclina, Eritromicina, Penicilina e Rifampicina
77	Technological and Safety properties of lactic acid bacteria isolated from Spanish dry-cured sausages	Landeta <i>et al.</i>	2013	Espanha	Meat Science	<i>Enterococcus faecium</i> <i>Lactobacillus corynformis</i> <i>Lactobacillus paracasei</i> <i>Lactobacillus plantarum</i> <i>Lactobacillus sakei</i>	Disco difusão	Penicilina, Tetraciclina, Rifampicina, Nitrofurantoína e Ciprofloxacina Tetraciclina e Vancomicina Tetraciclina, Vancomicina e Amicacina Ampicilina, Tetraciclina, Vancomicina e Rifampicina Ampicilina, Tetraciclina, Vancomicina, Rifampicina e Amicacina

78	The association of Biofilm Formation with Antibiotic Resistance in Lactic Acid Bacteria from fermented food	Zhang <i>et al.</i>	2013	China	Journal of Food Safety	<i>Lactococcus lactis</i>	Disco difusão	Ampicilina, Tetraciclina, Vancomicina, Estreptomicina e Eritromicina
						<i>Lactobacillus casei</i>		Ampicilina, Tetraciclina, Vancomicina, Estreptomicina e Eritromicina
						<i>Lactobacillus rhamnosus</i>		Tetraciclina, Vancomicina, Estreptomicina e Eritromicina
						<i>Lactobacillus bulgaricus</i>		Vancomicina e Estreptomicina
						<i>Streptococcus thermophilus</i>		Estreptomicina e Eritromicina
79	The effect of several antibiotics on <i>Lactococcus garvieae</i> isolated from jordanian dairy products	Alrabadi	2012	Jordânia	American Journal of Agricultural and Biological Sciences	<i>Lactococcus garvieae</i>	Disco difusão	Clindamicina, Eritromicina, Ampicilina, Polimixina B e Tetraciclina
80	Towards a compatible probiotic-antibiotic combination therapy - Assessment of antimicrobial resistance in the Japanese	Hammad & Shimamoto	2010	Japão	Journal of Applied Microbiology	<i>Lactobacillus casei</i>	Disco difusão	Vancomicina, Canamicina, Metronidazol, Ceftriazona e Cefepima
						<i>Lactobacillus acidophilus</i>		Canamicina e Metronidazol
						<i>Lactobacillus gasseri</i>		Estreptomicina, Canamicina, Ciprofloxacina e Metronidazol
						<i>Lactobacillus</i>		Metronidazol

probiotics

bulgarius

*Lactobacillus
plantarum*

Vancomicina, Tetracilina,
Estreptomicina, Canamicina e
Metronidazol

*Lactobacillus
helveticus*

Ciprofloxacina e Metronidazol

*Lactobacillus
brevis*

Vancomicina, Tetraciclina e
Metronidazol

*Streptococcus
thermophilus*

Canamicina e Metronidazol

*Enterococcus
faecium*

Eritromicina, Canamicina,
Metronidazol e Cefepima
