

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 17/02/2025.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL

**CARACTERIZAÇÃO DA SEGURANÇA E DAS ATIVIDADES
TERAPÊUTICA E IMUNOMODULADORA DA LINCOMICINA
NO TRATAMENTO DE INFECÇÕES POR *Streptococcus*
agalactiae E *Aeromonas hydrophila* EM TILÁPIAS
(*Oreochromis niloticus*)**

Camila Carlino da Costa
Médica Veterinária

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL

**CARACTERIZAÇÃO DA SEGURANÇA E DAS ATIVIDADES
TERAPÊUTICA E IMUNOMODULADORA DA LINCOMICINA
NO TRATAMENTO DE INFECÇÕES POR *Streptococcus*
agalactiae E *Aeromonas hydrophila* EM TILÁPIAS
(*Oreochromis niloticus*)**

Discente: Camila Carlino da Costa

Orientador: Prof. Dr. Hélio José Montassier

Dissertação apresentada à Faculdade de
Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp,
Campus de Jaboticabal, como parte das
exigências para a obtenção do título de Mestre
em Ciências Veterinária (Área: Saúde Única).

2023

C837c

Costa, Camila Carlino da

Caracterização da segurança e das atividades terapêutica e imunomoduladora da Lincomicina no tratamento de infecções por *Streptococcus agalactiae* e *Aeromonas hydrophila* em tilápias (*Oreochromis niloticus*) / Camila Carlino da Costa. -- Jaboticabal, 2023

94 p. : tabs., fotos

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal

Orientador: Hélio José Montassier

1. Aeromonose. 2. Ciclídeos. 3. Estreptococose. 4. Lincosamidas. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

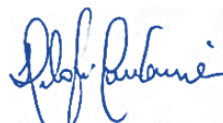
TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: CARACTERIZAÇÃO DA SEGURANÇA E DAS ATIVIDADES TERAPÊUTICA E IMUNOMODULADORA DA LINCOMICINA NO TRATAMENTO DE INFECÇÕES POR *Streptococcus agalactiae* E *Aeromonas hydrophila* EM TILÁPIAS (*Oreochromis niloticus*)

AUTORA: CAMILA CARLINO DA COSTA

ORIENTADOR: HÉLIO JOSÉ MONTASSIER

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em Ciências Veterinárias, área: Saúde Única pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. HÉLIO JOSÉ MONTASSIER (Participação Virtual)
Departamento de Patologia Reprodutiva e Saúde Única / FCAV UNESP Jaboticabal



Dra. PATRICIA BIANCA CLISSA (Participação Virtual)
São Paulo/SP / Instituto de Pesquisa Científica São Paulo SP - Butantan



Prof. Dr. MARCO ANTONIO DE ANDRADE BELO (Participação Virtual)
Departamento de Patologia, Reprodução e Saúde Única / FCAV UNESP Jaboticabal



Jaboticabal, 17 de fevereiro de 2023

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

Camila Carlino da Costa – nascida em 19 de maio de 1998, na cidade de Descalvado-SP. Formação em Medicina Veterinária pela Universidade Brasil em 2021. Durante a graduação foi bolsista de iniciação científica da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, FAPESP, Brasil (Processo: 2018/08058-1) durante 3 anos. Foi membro do grupo de medicina em grandes animais (MEGA) e também membro discente da Liga Acadêmica da Saúde Preventiva (LASP). Foi estagiária do Laboratório de Farmacologia e Toxicologia Animal, além de colaboradora no desenvolvimento de projetos do Grupo de Pesquisas GAP (Group of Animal Pharmacology, credenciado no Diretório do CNPq) na área de fisiopatologia do processo inflamatório em peixes teleósteos. Atualmente é Mestranda na Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" campus Jaboticabal (FCAV) no departamento de Medicina Veterinária Preventiva e bolsista Capes (Processo: 88887.641211/2021-00).

“Aprender é a única coisa que a mente nunca se cansa, nunca tem medo e nunca se arrepende”.

Leonardo da Vinci

Dedico este trabalho primeiramente a Deus que sempre iluminou o meu caminho, e a todos que sempre me ampararam, em especial aos meus pais, pois sem eles nada seria possível.

AGRADECIMENTOS

Inicialmente, gostaria de agradecer a Deus e a Nossa Senhora Aparecida por terem guiado o meu caminho, por não terem me desamparado em momentos de dificuldades e por me dar muitas vezes a confiança e a coragem que precisava.

A vida dos animais cedidas a este estudo. Espero que estejam muito bem onde quer que estejam.

Aos meus pais Vanda e Airton, meus irmãos Fernanda e Junior, minha família que estão sempre ao meu lado, me enchendo de conselhos, amor e exemplos, vocês são meu alicerce, minha fonte de inspiração. A vocês, dedico a minha vida.

Ao meu noivo Victor por esses quase 8 anos juntos, por estar ao meu lado, por todo o amor, companheirismo, incentivo, por sempre me ouvir, aconselhar e por ser meu parceiro da vida.

Ao professor e amigo Marco Belo, pelos ensinamentos, puxões de orelhas, por acreditar no meu trabalho e sempre me incentivar. Obrigada por contribuir com meu crescimento pessoal e profissional. Obrigada por toda confiança, paciência e por nunca nos abandonar, por mais difícil que esteja a situação.

Ao meu orientador, professor Hélio Montassier, por todo apoio, ajuda e disponibilidade, estando prontamente disposto a me ajudar sempre que precisei. Obrigada por abrir as portas da pós-graduação e desta forma tornando esse processo realidade.

As minhas parceiras de laboratório, Susana, Mayumi e Letícia, sem vocês esse trabalho não seria possível e juntas, estamos conseguindo alcançar os nossos objetivos e superar os desafios.

Ao Gabriel, Daiane, Romário e Fernando, muito obrigada pela ajuda e ensinamentos.

Aos professores e funcionários Unesp/FCAV e do Instituto Butantan (SP), em especial a professora Patrícia Clissa pela disponibilidade, apoio e paciência em nos ajudar.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.(Processo: 88887.641211/2021-00).

E, por fim, a quem eu não mencionei, mas que esteve junto comigo de alguma forma, deixo a todos vocês meu agradecimento eterno.

CERTIFICADOS DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus de Jaboticabal



CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CERTIFICADO

Certificamos que o projeto de pesquisa intitulado "**Caracterização da segurança e das atividades terapêutica e imunomoduladora da lincomicina no tratamento de infecções por *Aeromonas hydrophila* e *Streptococcus agalactiae* em tilápias (*Oreochromis niloticus*)**", protocolo nº 5639/22, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Hélio José Montassier, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao Filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da lei nº 11.794, de 08 de outubro de 2008, no decreto 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), da FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS, UNESP - CÂMPUS DE JABOTICABAL-SP, em reunião ordinária de 17 de agosto de 2022.

Vigência do Projeto	29/08/2022 a 30/06/2023
Espécie / Linhagem	<i>Oreochromis niloticus</i> (Tilápia do Nilo)
Nº de animais	456
Peso / Idade	100g
Sexo	Macho
Origem	Piscicultura Aquabel

Jaboticabal, 17 de agosto de 2022.


Profª Drª Fabiana Pilarski
Coordenadora – CEUA

**CARACTERIZAÇÃO DA SEGURANÇA E DAS ATIVIDADES TERAPÊUTICA E
IMUNOMODULADORA DA LINCOMICINA NO TRATAMENTO DE INFECÇÕES
POR *Streptococcus agalactiae* E *Aeromonas hydrophila* EM TILÁPIAS
(*Oreochromis niloticus*)**

RESUMO – objetivou-se avaliar o potencial imunofarmacológico da lincomicina, administrada via oral, em tilápias do Nilo, *O. niloticus*, através dos estudos de: segurança clínica e eficácia terapêutica. Para estudo da segurança clínica, foram utilizadas 136 tilápias ($\pm 100\text{g}$), distribuídas aleatoriamente em 17 tanques (100L de água, $n=8$) para constituir as repetições dos diferentes tratamentos: T0 (grupo controle, não tratado com lincomicina); T1, T2, T3 (tratados com 10, 20 e 40mg/kg^{-1} de p.v. de lincomicina, respectivamente) e T4 padrão fisiológico (valores de referência). Oito animais foram amostrados por tratamento em 4 períodos: 2, 4 e 8 dias pós-tratamento com lincomicina e um grupo que foi tratado por 8 dias com o fármaco e após isso tratado apenas com ração comercial até o 12º dia para avaliação da recuperação clínica, foram coletados amostras de sangue para determinação do hemograma e bioquímico, além de órgãos como baço, fígado e rins para avaliação somática. Para estudo da eficácia terapêutica foram utilizadas 360 tilápias, acondicionadas em 36 tanques de 100L ($n=10$), sendo 100 tilápias submetidas a testes para estabelecimento da DL_{50} , em que 50 tilápias (5 tanques, $n=10$) foram infectadas com diferentes concentrações de *S. agalactiae* e 50 tilápias para *A. hydrophila*. Para os ensaios experimentais da eficácia terapêutica, foram utilizadas 260 animais, sendo 130 tilápias para cada desafio experimental, constituindo os tratamentos: S0/A0 (controle, infecção e não tratado com lincomicina); S1/A1, S2/A2 e S3/A3 (infecção e tratados com 40, 20 e 10mg/kg^{-1} de p.v. de lincomicina, respectivamente) e PF (padrão fisiológico, $n=10$). Animais que sobreviveram ao estímulo infeccioso foram amostrados no 8º dia pós-infecção (dpi) e 4 dias após o término do tratamento (12º dpi) para avaliação da recuperação clínica. Foram coletadas amostras de sangue para hemograma, leucograma, *burst* oxidativo e mensuração de anticorpos anti-*S. agalactiae* e anti-*A. hydrophila*. Tilápias tratadas com lincomicina apresentaram um aumento transitório nos valores de ALT, AST, colesterol, triglicérides e creatinina, que retornaram aos níveis normais após o período de recuperação. Tilápias tratadas com lincomicina e desafiadas com *S. agalactiae* apresentaram diminuição de leucócitos totais, associada a diminuição do *burst* oxidativo e aumento dos anticorpos anti-*S. agalactiae*, além de não revelarem sinais clínicos característicos de estreptococose. Tilápias desafiadas com *A. hydrophila* tratadas com lincomicina apresentaram diminuição do *burst* oxidativo, entretanto, animais do grupo controle apresentaram alta taxa de mortalidade associadas aos sinais característicos de aeromonose e os poucos animais sobreviventes apresentaram aumento de anticorpos Anti-*A. hydrophila*. Os estudos da eficácia terapêutica da lincomicina revelaram o seu potencial contra a *S. agalactiae*, mas os achados para *A. hydrophila*, sugerem que a lincomicina não seja um antibacteriano de predileção para o controle desta infecção em tilápias do Nilo.

Palavras-chave: aeromonose, ciclídeos, estreptococose, lincosamidas

**CHARACTERIZATION OF THE SAFETY AND THERAPEUTIC AND
IMMUNOMODULATORY ACTIVITIES OF LINCOMYCIN IN THE TREATMENT OF
INFECTIONS BY *Streptococcus agalactiae* AND *Aeromonas hydrophila* IN
TILAPIA (*Oreochromis niloticus*)**

ABSTRACT – The objective was to evaluate the immunopharmacological potential of lincomycin, administered orally, in Nile tilapia, *O. niloticus*, through studies of: clinical safety and therapeutic efficacy. For the clinical safety study, 136 tilapia (± 100 g) were used, randomly distributed in 17 tanks (100L of water, $n=8$) constitute the repetitions of the different treatments: T0 (control group, not treated with lincomycin); T1, T2, T3 (treated with 10, 20 and 40mg/kg⁻¹ b.w. of lincomycin, respectively) and T4 physiological standard (reference values). Eight animals were sampled by treatment in 4 periods: 2, 4 and 8 days after treatment with lincomycin and a group that was treated for 8 days with the drug and after that treated only with commercial feed until the 12th day for evaluation of clinical recovery, were collected blood for determination for hemogram and biochemistry, in addition to organs such as the spleen, liver and kidneys for somatic evaluation. To study the therapeutic efficacy, 360 tilapias were used, placed in 36 tanks of 100L ($n=10$), with the following distribution being carried out: 100 tilapias were included in tests to establish the LD₅₀, in which 50 tilapias (5 tanks, $n=10$) were infected with different concentrations of *S. agalactiae* and 50 tilapia for *A. hydrophila*. For the experimental trials of therapeutic efficacy, 260 animals were used, 130 tilapias for each experimental challenge, constituting the treatments: S0/A0 (control, infection and not treated with lincomycin); S1/A1, S2/A2 and S3/A3 (infection and treated with 40, 20 and 10mg/kg⁻¹ b.w. of lincomycin, respectively) and PF (physiological pattern, $n=10$). Animals that survived the infectious challenge were sampled on the 8th post-infection day (dpi) and 4 days after the end of treatment (12th dpi) to assess clinical recovery. Blood samples were collected for hemogram, leukogram, oxidative burst and measurement of antibodies against *S. agalactiae* and anti-*A. hydrophila*. Tilapia treated with lincomycin showed a transient increase in ALT, AST, cholesterol, triglycerides and creatinine values, which returned to normal levels after the recovery period. Tilapia treated with lincomycin and challenged with *S. agalactiae* showed a decrease in total leukocytes, associated with a decrease in oxidative burst and increase in antibodies against *S. agalactiae*, in addition to not revealing characteristic clinical signs of streptococcosis. Tilapias challenged with *A. hydrophila* treated with lincomycin showed a decrease in the oxidative burst, however, animals in the control group showed a high mortality rate associated with the characteristic signs of aeromonosis and the few surviving animals showed increased Anti-*A. hydrophila* antibodies. Studies on the therapeutic efficacy of lincomycin revealed the potential of this antibacterial against *S. agalactiae*, revealing a dose-response effect for the control of this experimental infection, but the findings for *A. hydrophila* suggest that lincomycin is not a predilection antibacterial for the control of this infection in Nile tilapia.

Keywords: aeromonosis, cichlids, streptococcosis, lincosamides

CAPÍTULO 1 - Considerações gerais

1. Introdução

A aquicultura brasileira tem crescido nos últimos anos e se posiciona cada vez mais como um importante setor do agronegócio (Oliveira et al., 2022). O setor de pesca e aquicultura é cada vez mais reconhecido por sua essencial contribuição para a segurança alimentar e nutrição global no século XXI (FAO, 2022). As políticas públicas criadas especificamente para o setor e os investimentos sugerem projeções de que o Brasil seja uma potência na pesca e aquicultura. O país alcançou o posto de quarto maior produtor mundial de tilápias, respondendo por 8,57% da produção mundial (Peixe BR, 2022).

A biomanipulação dos ecossistemas aquáticos com a maximização dos recursos produtivos traz consigo inúmeros desafios, dentre os quais se destaca o controle sanitário das populações de peixes. Em geral, o aumento de espécimes por área, somado às práticas de manejo, resulta na ocorrência do estresse, condição fisiológica responsável por imunossuprimir os sistemas de defesa dos peixes, predispondo-os as mais diversas enfermidades (Belo et al., 2012).

Agentes etiológicos que causam aparentemente poucos danos às populações de peixes em seu habitat natural, podem tornar-se precursores de doenças de grande importância econômica quando submetidos às condições de criação (Belo et al., 2013). Dentre os problemas sanitários mais importantes na criação intensiva de tilápias, destaca-se a meningite causada por *Streptococcus agalactiae*, considerada uma das enfermidades de maior impacto econômico nas criações comerciais (Salvador et al., 2005). Além disso, o manejo sanitário precário propicia o surgimento de doenças causadas por microrganismos aquáticos oportunistas, como a *Aeromonas hydrophila* (Marteninghe et al, 2008), agente primário causador de lesões ulcerativas e septicemias hemorrágicas em peixes de água doce, acarretando em perdas na produção e na qualidade do pescado (Reque et al., 2010).

Na aquicultura, a intensificação da produção e o aumento da incidência de patógenos de animais aquáticos estão impulsionando o uso de antimicrobianos e

nas taxas atuais, estima-se que o consumo global de antimicrobianos na aquicultura aumente 33% entre 2017 e 2030 (Schar et al., 2020).

Poucos antimicrobianos são aprovados para uso na aquicultura, segundo a FDA - Food and Drug Administration, agência reguladora para o uso de medicamentos nos Estados Unidos, apenas oxitetraciclina, florfenicol e sulfadimetoxina associados ao ormetoprim podem ser adicionados à ração e aplicados no controle de doenças bacterianas na aquicultura (FDA, 2018). Nesse contexto, a segurança clínica dos animais e do meio aquático, aliada ao baixo teor de resíduos de carcaça, são propriedades importantes que devem estar atreladas à eficácia no controle de doenças bacterianas em peixes, tornando os procedimentos de aprovação de novos medicamentos extremamente complexos (FDA, 2018).

De acordo com 86ª sessão geral da comissão internacional da OIE (Organização Mundial de Sanidade Animal) em 2018, foi atualizada a lista de antimicrobianos de importância na medicina veterinária, a lincomicina apresenta significativo potencial para uso em peixes, no entanto, necessita de delineamento de protocolos terapêuticos eficazes para seu uso em organismos aquáticos (OIE, 2021).

A lincomicina é um antibiótico lincosamida de amplo espectro que é especificamente ativo contra bactérias gram-positivas (Lee et al., 2022) e inibidor da síntese proteica em bactérias anaeróbias (Spížek & Řezanka, 2017). A lincomicina tem sido amplamente utilizada como antibiótico veterinário de primeira escolha para tratar infecções bacterianas em ovinos, caprinos e bezerros (Collignon et al., 2008; Papich & Riviere, 2001). No entanto, em peixes, apenas dados in-vitro limitados estão disponíveis (Revina et al., 2017) e em tilápia do Nilo pouco se sabe sobre a sua ação, necessitando assim de delineamento de protocolos terapêuticos eficazes para seu uso em organismos aquáticos.

Com base na importância da estreptococose e aeromonose para a tilapicultura, associado à necessidade de desenvolvimento de programas eficazes para manejo sanitário e tratamento destas enfermidades em pisciculturas, o presente estudo tem por objetivos avaliar a eficácia terapêutica, a resposta imune humoral (produção de anticorpos anti-bacterianos), as alterações histopatológicas, a segurança clínica e ecotoxicológica da lincomicina, administrada por via oral, para o

tratamento de infecções experimentalmente induzidas, ou por *S. agalactiae*, ou por *A. hydrophila* em tilápias do Nilo.

5. Conclusão

O estudo imunofarmacológico da administração via oral da lincomicina para tilápias do Nilo (*O. niloticus*), em seu conjunto, revelou o potencial deste antibacteriano para uso na tilapicultura, fornecendo resultados convincentes da eficácia terapêutica da lincomicina contra a infecção por *S. agalactiae*, ao revelar efeito dose-resposta para o controle desta infecção experimental, bem como na produção de anticorpos anti-*S. agalactiae*, confirmando a hipótese de que a ação antibacteriana da lincomicina auxiliou também os mecanismos de imunidade das tilápias tratadas, principalmente na dose de 40mg/kg. Entretanto, os achados para *A. hydrophila* sugerem que a lincomicina não é um antibacteriano de predileção para o controle da infecção por esta bactéria em tilápias do Nilo. Embora o mecanismo exato de aumento da resposta de anticorpos permaneça a ser elucidado, as presentes observações requerem uma investigação mais aprofundada do significado prático de tais fenômenos em termos de implicações e aplicações clínicas para a tilapicultura.

6. Referências

Anvisa – **Metodologia dos Testes de Sensibilidade a Agentes Antimicrobianos por Diluição para Bactéria de Crescimento Aeróbico**, Diretriz Aprovada — Sexta Edição. CLSI, v. 23, n. 2, 2014.

Ariede RB, Freitas MV, Agudelo JF, Borges CH, Lira LV, Yoshida GM, Hashimoto DT (2020). Genetic (co) variation between resistance to *Aeromonas hydrophila* and growth in tambaqui (*Colossoma macropomum*). **Aquaculture**, v. 523, n.735225.

Assane IM, Gozi KS, Valladão GMR, Pilarski F (2019). Combination of antimicrobials as an approach to reduce their application in aquaculture: Emphasis on the use of

thiamphenicol/florfenicol against *Aeromonas hydrophila*. **Aquaculture**, v.507, p.238-245.

Baldissera MD, Souza CF, Parmeggiani B, Leipnitz G, Verdi CM, Santos RV, Baldisserotto B (2018). The disturbance of antioxidant/oxidant balance in fish experimentally infected by *Aeromonas caviae*: relationship with disease pathophysiology. **Microbial pathogenesis**, v. 122, p. 53-57.

Belo MAA, Souza DGF, Faria VP, Prado EJR, Moraes FR, Onaka EM (2013). Haematological response of curimbas *Prochilodus lineatus*, naturally infected with *Neoechinorhynchus curemai*. **Journal of fish biology**, v. 82, n. 4, p. 1403-1410.

Belo, MAA, Moraes JRED, Soares VE, Martins ML, Brum CD, Moraes FRD (2012). Vitamin C and endogenous cortisol in foreign-body inflammatory response in pacus. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**. v. 47, n.7, p. 1015-1021.

Biller JD, Takahashi LS (2018). Oxidative stress and fish immune system: phagocytosis and leukocyte respiratory burst activity. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v.90, p. 3403-3414.

Bourély C, Fortané N, Calavas D, Leblond A, Gay É (2018). Why do veterinarians ask for antimicrobial susceptibility testing? A qualitative study exploring determinants and evaluating the impact of antibiotic reduction policy. **Preventive Veterinary Medicine**. v. 159, p. 123-134.

Boyd CE (1990). Water Quality in Ponds for Aquaculture, Alabama Agricultural Experiment Station, Auburn University, AL, USA.

Carapetis JR, Jacoby P, Carville K, Ang SJJ, Curtis N, Andrews R (2014). Effectiveness of clindamycin and intravenous immunoglobulin, and risk of disease in contacts, in invasive group A streptococcal infections. **Clinical infectious diseases**, v. 59, n.3, p. 358-365.

Carneiro PCF, Urbinati EC (2001). Salt as a stress response mitigator of matrinxã, *Brycon cephalus* (Günther), during transport. **Aquaculture Research**, v. 32, n. 4, p. 297-304.

Clissa PB, Orefice DP, Colombini M, Guimarães MC, Bach EE, Dias DC, Tachibana L (2021). Production of polyclonal antibodies anti-Igm of nile tilapia, *Oreochromis niloticus* for standardization of immunoenzymatic assay. **Ars Veterinaria**. v. 37, n.1, p. 03-04.

CLSI– Manual de Antibiograma, LaborClin, 2019. Disponível em: laborclin.com.br/wp-content/uploads/2019/05/Manual_antibiograma_2019.pdf

Costa C, Oliveira S, Aracati M, Rodrigues L, Colturato L, Montassier H, Belo M (2022). Clinical safety of treatment with zileuton, 5-lox inhibitor, during acute inflammatory reaction in nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). **Ars Veterinaria**. v. 38, n. 1, p. 23-30.

Dananjaya SHS, Godahewa GI, Jayasooriya RGPT, Lee J, De Zoysa M (2016). Antimicrobial effects of chitosan silver nano composites (CAGNCs) on fish pathogenic Aliivibrio (*Vibrio*) salmonicida. **Aquaculture**, v.450, p. 422-430.

Davis MF, Pisanic N, Rhodes SM, Brown A, Keller H, Nadimpalli M, Heaney CD (2018). Occurrence of *Staphylococcus aureus* in swine and swine workplace environments on industrial and antibiotic-free hog operations in North Carolina, USA: A One Health pilot study. **Environmental research**, v.163, p. 88-96.

de Oliveira TF, Queiroz, GA, Teixeira JP, Figueiredo HCP, Leal CAG (2018). Recurrent *Streptococcus agalactiae* infection in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) treated with florfenicol. **Aquaculture**, v. 493, p. 51-60.

De Silva LADS, Wickramanayake MVKS, Heo GJ (2021). Virulence and antimicrobial resistance potential of *Aeromonas* spp. associated with shellfish. **Letters in Applied Microbiology**. v. 73, n. 2, p. 176-186.

Dong M, Liang Y, Ramalingam R, Tang SW, Shen W, Ye R, Lam YW (2017). Proteomic characterization of the interactions between fish serum proteins and waterborne bacteria reveals the suppression of anti-oxidative defense as a serum-mediated antimicrobial mechanism. **Fish & shellfish immunology**, v.62, p.96-106.

Ellis AE (1999). Immunity to bacteria in fish. **Fish & shellfish immunology**, v. 9, n.4, p. 291-308.

FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations). O Estado Mundial da Pesca e Aquicultura 2022 (SOFIA). <https://www.fao.org/3/cc0461en/online/sofia/2022/world-fisheries-aquaculture.html>. Acesso em. 25 de maio. 2022.

Farias THV, Levy-Pereira N, De Oliveira Alves L, De Carla Dias D, Tachibana L, Pilarski F, Ranzani-Paiva MJT (2016). Probiotic feeding improves the immunity of pacus, *Piaractus mesopotamicus*, during *Aeromonas hydrophila* infection. **Animal Feed Science and Technology**. v. 211, p. 137-144.

Fernandes DC, Eto SF, Funniceilli MI, Fernandes CC, Charlie-Silva I, Belo MA, Pizauro JM (2019). Immunoglobulin Y in the diagnosis of *Aeromonas hydrophila* infection in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). **Aquaculture**, v. 500, p. 576-585.

Gong QY, Yang MJ, Yang LF, Chen ZG, Jiang M, Peng B (2020). Metabolic modulation of redox state confounds fish survival against *Vibrio alginolyticus* infection. **Microbial biotechnology**, v.13, n.3, p. 796-812.

Guérin-Faubleé V, Tardy F, Bouveron C, Carret G (2002). Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus* species isolated from clinical mastitis in dairy cows. **International journal of antimicrobial agents**. v. 19, n. 3, p. 219-226.

Havixbeck JJ, Rieger AM, Wong ME, Hodgkinson JW, Barreda DR (2016). Neutrophil contributions to the induction and regulation of the acute inflammatory response in teleost fish. **Journal of Leukocyte Biology, Chichester**, v. 99, n. 2, p. 241-252.

Hernandez E, Figueroa J, IRegui C (2009). Streptococcosis on a red tilapia, *Oreochromis sp.*: a case study. **Journal of Fish Diseases**. v. 32, p. 247- 52.

Jautova J, Dorko E, Pilipčinec E, Tkáčiková L (2003). Effect of vaccination therapy for acne, using a staphylococci antigenic complex in combination with clindamycin. **Folia microbiologica**, v.48, n.2, p.249-252.

Khan EA, Ma J, Xiaobin M, Jie Y, Mengyue L, Hong L, Liu A (2022). Safety evaluation study of lincomycin and spectinomycin hydrochloride intramuscular injection in chickens. **Toxicology Reports**, v. 9, p. 204-209.

Kim JH, Sohn S, Kim SK, Kim SR, Kim SK, Kim SM, Hur YB (2021). Effects on the survival rates, hematological parameters, and neurotransmitters in olive flounders,

Paralichthys olivaceus, reared in bio-floc and seawater by *Streptococcus iniae* challenge. **Fish & Shellfish Immunology**, v.113, p. 79-85.

Laith AA, Ambak MA, Hassan M, Sheriff SM, Nadirah M, Draman AS, Najjah M (2017). Molecular identification and histopathological study of natural *Streptococcus agalactiae* infection in hybrid tilapia (*Oreochromis niloticus*). **Veterinary World**. v. 10, n. 1, p. 101.

Lee JH, Seo JS, Kim GW, Kwon MG, Kim DH, Park CI, Park J (2022). Effect of lincomycin, an injectable lincosamide antibiotic, against streptococcosis in cultured olive flounder *Paralichthys olivaceus* and its pharmacokinetic-pharmacodynamic profile. **Aquaculture**, v.548, n. 737667.

Li M F, Zhang BC, Li J, Sun L (2014). Sil: a *Streptococcus iniae* bacteriocin with dual role as an antimicrobial and an immunomodulator that inhibits innate immune response and promotes *S. iniae* infection. **PLoS One**, v.9, n.4.

Lüthje P, Schwarz S (2007). Molecular basis of resistance to macrolides and lincosamides among staphylococci and streptococci from various animal sources collected in the resistance monitoring program BfT-GermVet. **International journal of antimicrobial agents**, v. 29, n.5, p. 528-535.

Ma Y, Hao L, Liang Z, Ma J, Ke H, Kang H, Liu Z (2020). Characterization of novel antigenic vaccine candidates for Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) against *Streptococcus agalactiae* infection. **Fish & Shellfish Immunology**, v. 105, p. 405-414.

Magnadottir B (2010). Immunological control of fish diseases. **Marine biotechnology**, v.12, n.4, p. 361-379, 2010.

Manage, PM (2018). Heavy use of antibiotics in aquaculture; emerging human and animal health problems—a review.

Martins ML, Shoemaker CA, Xu D, Klesius PH (2011). Effect of parasitism on vaccine efficacy against *Streptococcus iniae* in Nile tilapia. **Aquaculture**, v. 314, n.1-4, p.18-23.

Moraes AC (2017). **Eficácia terapêutica, segurança clínica e ecotoxicológica da amoxicilina por via intramuscular para o tratamento de estreptococose em**

tilápias do Nilo. 2017. 87f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) - Universidade Estadual Paulista - FCAV, Jaboticabal, 2017.

Natt MP, Herrick CA (1952). A new blood diluents for counting the erythrocytes and leucocytes of the chicken. **Poultry Science** v. 31, p. 735-738.

OIE – World Organization for Animal Health 2015. OIE List of antimicrobial agents of veterinary importance. OIE - World Organization for Animal Health, Paris, 2015.

OIE – World Organization for Animal Health. Lista de agentes antimicrobianos importantes para la medicina veterinária (junio de 2021).<https://www.oie.int/app/uploads/2021/06/e-oie-lista-antimicrobianosjunio2021.pdf>.

Pal S, Ray SD, Homechaudhuri S (2015). Evaluation of in vivo non-specific immunity and oxidative stress in *Labeo rohita* (Hamilton, 1822) infected with *Aeromonas hydrophila* as biomarker for early diagnosis **Int J Fish Aquat Stud**,v. 3, n.1, 116-124.

Panigrahi A, Kiron V, Puangkaew J, Kobayashi T, Satoh S, Sugita H (2005). The viability of probiotic bacteria as a factor influencing the immune response in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss*. **Aquaculture**, v. 243, n.1-4, p. 241-254, 2005.

Peixe BR (Associação Brasileira da Piscicultura). Anuario PeixeBR da piscicultura 2022.<https://www.peixebr.com.br/Anuario2022/.pdf>. Acesso em: 3 de jun. 2022.

Perliński P, Mudryk ZJ, Zdanowicz M (2021). Diversity and Antibiotic Resistance of *Aeromonas* in Inflow and Outflow Water in Carp Ponds.

Picchietti S, Mazzini M, Taddei AR, Renna R, Fausto, AM, Mulero V, Abelli L (2007). Effects of administration of probiotic strains on GALT of larval gilthead seabream: immunohistochemical and ultrastructural studies. **Fish & Shellfish Immunology**, v. 22, n.1-2, p.57-67.

Pyörälä S, Baptiste KE, Catry B, Van Duijkeren E, Greko C, Moreno MA, Törneke K (2014). Macrolides and lincosamides in cattle and pigs: use and development of antimicrobial resistance. **The Veterinary Journal**, v. 200, n.2, p. 230-239.

Rauta PR, Nayak B, Das S (2012). Immune system and immune responses in fish and their role in comparative immunity study: a model for higher organisms. **Immunology letters**, v.148, n.1, 23-33.

Revina O, Avsejenko J, Cirule D, Valdovska A (2017). Antimicrobial resistance of *Aeromonas* spp. isolated from the sea trout (*Salmo trutta* L.) in Latvia. **Res. Rural Dev**, v.1, p. 271-275.

Rigos G, Smith P (2015). A critical approach on pharmacokinetics, pharmacodynamics, dose optimisation and withdrawal times of oxytetracycline in aquaculture. **Reviews in Aquaculture**. v. 7, n. 2, p. 77-106.

Roberts RJ (2012). The bacteriology of teleosts. **Fish pathology**. p. 339-382.

Rodrigues FF, Morais MI, Melo IS, Augusto OS, Dutra MM, Costa SO, Machado RR (2020). Clindamycin inhibits nociceptive response by reducing tumor necrosis factor- α and CXCL-1 production and activating opioidergic mechanisms. **Inflammopharmacology**, v. 28, n. 2, p. 551-561.

Sakai M (1999). Current research status of fish immunostimulants. **Aquaculture**, v. 172, n.1-2, p. 63-92.

SAS Institute Inc. **SAS/STAT software changes and enhancements through computer program**. Release 8.9.3. Cary: SAS Institute, 2012.

Soumya Y, Srinivas M, Kavitha K, Srinithi K (2022). Antibigram of staphylococcal species isolated from canine pyometra.

Spížek J, Řezanka T (2017). Lincosamides: Chemical structure, biosynthesis, mechanism of action, resistance, and applications. **Biochemical pharmacology**, v. 133, p. 20-28.

Stratev D, Vashin I, Daskalov H (2013). Antimicrobial resistance of β -haemolytic *Aeromonas hydrophila* strains isolated from rainbow trouts (*Oncorhynchus mykiss*). **Bulgarian Journal of Veterinary Medicine**. v. 16, n. 4, p. 289-296.

Syed R, Masood Z, Hassan HU, Khan W, Mushtaq S, Ali, Ullah A (2022). Growth performance, haematological assessment and chemical composition of Nile tilapia,

Oreochromis niloticus (Linnaeus, 1758) fed different levels of Aloe vera extract as feed additives in a closed aquaculture system. **Saudi journal of biological sciences**, v.29, n.1, p. 296-303.

Wedemeyer G (1970). Stress of anesthesia with MS-222 and benzocaine in rainbow trout (*Salmo gairdneri*). **Journal of the Fisheries Research Board of Canada**, v.22, n.5.

Yao YY, Chen DD, Cui ZW, Zhang XY, Zhou YY, Guo X, Zhang Y (2019). A. Oral vaccination of tilapia against *Streptococcus agalactiae* using *Bacillus subtilis* spores expressing Sip. **Fish & shellfish immunology**, v. 86, p. 999-1008.

Yousefi M, Ghafarifarsani H, Hoseinifar SH, Rashidian G, Van Doan H (2021). Effects of dietary marjoram, *Origanum majorana* extract on growth performance, hematological, antioxidant, humoral and mucosal immune responses, and resistance of common carp, *Cyprinus carpio* against *Aeromonas hydrophila*. **Fish & Shellfish Immunology**, v. 108, p. 127-133.

Zdanowicz M, Mudryk ZJ, Perliński P (2020). Abundance and antibiotic resistance of *Aeromonas* isolated from the water of three carp ponds. **Veterinary Research Communications**. V. 44, n. 1, p. 9-18.

Zhu W, Su J (2022). Immune functions of phagocytic blood cells in teleost. **Reviews in Aquaculture**, v.14, n.2, p.630-646.