

RESISTÊNCIA BACTERIANA A ANTIBIÓTICOS: UMA BREVE REVISÃO

Jéssica Talita Zagonel¹
Emanuele Fernanda Zagonel²
Nathalia Francine Ogliari³

RESUMO

O termo antibiótico é designado a drogas com emprego no tratamento de infecções bacterianas. Ao serem introduzidos inicialmente na prática clínica, os antibióticos demonstraram extrema eficiência na eliminação de bactérias patogênicas, levando muitos a crerem que as doenças infecciosas se tornariam um problema do passado. Todavia, para cada novo antibiótico desenvolvido, seguiu-se a descoberta de bactérias resistentes a este. A resistência bacteriana a antibióticos não é um fenômeno novo, mas sim um processo natural evolutivo, e dentre os mecanismos envolvidos no processo de resistência citam-se: inativação do antibiótico por enzimas, modificação ou transmissão do alvo ou aquisição de vias metabólicas alternativas. Com base no exposto, o presente trabalho buscou realizar um breve levantamento bibliográfico a respeito dos antibióticos e os mecanismos de transferência de resistência a estes por parte das bactérias, bem como formas de disseminação de bactérias resistentes e antibióticos no meio ambiente. Ao término do estudo, constatou-se que inicialmente se acreditava que a pressão seletiva causada pelo mal e excessivo uso dos antibióticos era a causa principal, se não a única do desenvolvimento da resistência bacteriana aos antibióticos. Entretanto, pesquisas apontaram a existência de genes de resistência aos antibióticos em ecossistemas onde não havia relatos da presença deste fármaco. E apesar de nem todos os processos evolutivos envolvidos estarem totalmente esclarecidos, inúmeros pesquisadores afirmam que o consumo indiscriminado e o manejo inadequado vêm acelerando o processo de desenvolvimento dos mecanismos de resistência bacteriana a estes fármacos, colocando em risco o bem-estar a vida de inúmeros seres vivos.

Palavras-chave: Bactérias resistentes, Gene de resistência, Transferência Horizontal de resistência, Ações antrópicas.

INTRODUÇÃO

O primeiro composto antibiótico, a penicilina, foi descoberto em 1928 por Alexander Fleming, que publicou suas descobertas em 1929 (DAVIES; DAVIES, 2010; LOBANOVSKA; PILLA, 2017; GAYNES, 2017). Contudo, seus esforços em purificar o composto provaram estar além de suas capacidades (GAYNES, 2017).

Em posse do artigo de Fleming sobre a penicilina Ernst Chain, na Universidade de Oxford, propôs ao seu supervisor, Howard Florey, que tentassem isolar o composto. Em 1939,

¹Mestre em Ciência e Biotecnologia pela Universidade do Oeste de Santa Catarina - Unoesc, jessica.zagonel@unoesc.edu.br;

²Graduanda pelo Curso de Biotecnologia Industrial da Universidade do Oeste de Santa Catarina - Unoesc, emanuele_zagonel@yahoo.com.br;

³Graduanda pelo Curso de Engenharia Química da Universidade do Oeste de Santa Catarina - Unoesc,

Florey montou uma equipe para trabalhar neste processo, e Chain por fim conseguiu purificar com sucesso a penicilina. Após tal feito, a equipe de Oxford passou a testar a eficácia clínica deste composto. (GAYNES, 2017)

A descoberta da penicilina provocou uma mudança de paradigma no tratamento de doenças bacterianas. Não só as doenças infecciosas mortais se tornaram tratáveis, mas a disponibilidade de antibióticos também possibilitou novos tipos de intervenções médicas, como o transplante de órgãos. (AMINOV, 2009; WRIGHT, 2010)

Entretanto, o emprego bem-sucedido dos antibióticos foi e está sendo comprometido pelo desenvolvimento potencial de tolerância ou resistência a esse composto por parte das bactérias (DAVIES; DAVIES, 2010). O processo de resistência é considerado um fenômeno natural evolutivamente conservado (KÜMMERER, 2009a; WRIGHT 2010).

As bactérias dispõem de diferentes mecanismos que não as tornam susceptíveis a ação dos antibióticos. Dentre estes, citam-se: modificação do alvo, efluxo e destruição catalisada por enzima (WRIGHT, 2010). A transferência ou desenvolvimento dos genes que codificam para os diferentes mecanismos de resistência podem ocorrer por meio da transferência horizontal de genes ou mutação (MARTINEZ, 2009).

A disseminação dos genes de resistência devido à exposição contínua de bactérias a antibióticos consiste numa das maiores preocupações com a relação à contaminação do meio ambiente por tais fármacos (KÜMMERER, 2009a; HUERTA et al., 2013). Existem várias fontes que contribuem para o aumento da presença de antibiótico no meio ambiente, são exemplo disto: resíduos hospitalares, estações de tratamento de águas residuais, eliminação inadequada de medicamentos, uso veterinário e agrícola (pecuária e aquicultura) (KHAN et al., 2013), entre outros.

Diante do exposto, no presente artigo encontram-se expostas informações gerais sobre os antibióticos e seus mecanismos de ação, além de uma explanação a respeito da origem das estruturas bacterianas de resistência a este fármaco e os mecanismos envolvidos no desenvolvimento e transferência de genes de resistência. Ao término, explana-se como o ser humano vem contribuindo para acelerar este processo de resistência, pondo em risco todo um sistema de tratamento clínico contra infecções.

METODOLOGIA

O presente trabalho fundamentou-se em um levantamento bibliográfico de artigos científicos elaborados nos idiomas português ou inglês, publicados no período de 2000 a 2017

e que se encontram disponíveis nas bases de dados do Google Scholar, Portal de Periódicos CAPES e PubMed.

Em decorrência das distinções nos processos de indexação entre as bases de dados, decidiu-se pela busca por termos livres, sem o uso de vocabulário controlado (descritores). Os termos: *antibiotic resistance gene*, *antibiotic resistance*, *antibiotics in the water*, *contamination with antibiotics*, *antibiotic resistance bacteria*, antibióticos e bactérias resistentes a antibióticos foram, então, utilizados para localizar os artigos.

ANTIBIÓTICOS: INFORMAÇÕES E CLASSIFICAÇÕES

A definição de antibiótico foi proposta pela primeira vez por Selman Waksman, que o descreveu como “um composto produzido por um microrganismo que mata ou inibe o crescimento de outro microrganismo” (DAVIES; DAVIES, 2010). E, apesar de originalmente o termo designar compostos produzidos por microrganismos, atualmente quaisquer drogas (sintéticas ou naturais) com capacidade para tratar infecções bacterianas são denominadas antibióticos (MARTINEZ, 2009).

A descoberta dos antibióticos é considerada um dos eventos mais significativos relacionados à saúde, e não apenas pelo seu impacto no tratamento de doenças infecciosas (DAVIES; DAVIES, 2010). Os antibióticos são amplamente empregados para melhorar a saúde humana, animal e vegetal, prevenindo e tratando infecções causadas por bactérias (KÜMMERER, 2009b; BOUKI; VENIERI; DIAMADOPOULOS, 2013). Ademais, estudos apontam aplicações terapêuticas adicionais para estes, como medicamento auxiliar no tratamento de doenças cardiovasculares, agentes imunossupressores, agentes antivirais, antitumorais ou anticancerígenos (DAVIES; DAVIES, 2010).

De forma geral, os antibióticos têm por alvo a fisiologia e a bioquímica das bactérias, sendo cinco os alvos principais: síntese do DNA e RNA, metabolismo do ácido fólico (vitamina B9), membrana celular, síntese de proteínas ou a parede celular (WRIGHT, 2010). Os antibióticos β -lactâmicos, por exemplo, atuam sobre as proteínas de ligação da camada de peptidoglicano, impedindo a formação da parede celular das bactérias (RADHOUNI et al., 2011; VAN HOEK et al., 2011).

Os antibióticos podem ser classificados segundo sua estrutura química ou mecanismo de ação, e por se tratarem de um grupo diversificado de produtos químicos, são divididos em subgrupos (Tabela 1). Cabem ressalvas que a partir da década de 90 não houve o descobrimento de nenhuma nova classe deste fármaco.

Tabela 1 - Principais classes e grupos de compostos antibióticos.

Classe	Grupo	Subgrupo	Exemplo
β-lactâmicos	Penicilinas	Benzil-penicilinas	Fenoximetilpenicilina
		Isoxazolilpenicilinas	Oxacilina
		Aminopenicilinas	Amoxicilina
		Carboxipenicilinas	Carbencilina
		Acilaminopenicilinas	Piperacilina
	Cefalosporinas	Cefazolina	Cefazolina
		Grupo Cefuroxima	Cefuroxima
		Grupo Cefotaxima	Cefotaxima
	Carbepenemas	Cefalexina	Cefprozil
			Meropenem
Tetraciclina	-	-	Doxiciclina
Aminoglicosídeos	-	-	Gentamicina 1C
Macrólidos			Eritromicina A
Glicopeptídeos			Vancomicina
Sulfonamidas			Sulfametoxazol
Quinolonas			Ciprofloxacina

Fonte: Adaptado de Kümmerer (2009)

RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS: UM FENÔMENO NATURAL

Diversas espécies bacterianas multiplicam-se rápido o suficiente para dobrar sua população a cada 20-30 minutos, permitindo-lhes desenvolver mutações para adaptarem-se às mudanças ambientais desfavoráveis (KÜMMERER, 2009b). Isto possibilitou a elas a colonização dos mais diferentes habitats, e, por sua vez, a posse de diversas enzimas que podem cooperar na degradação de inúmeros compostos, incluindo antibióticos (MARTINEZ, 2009).

Já em seu discurso no Prêmio Nobel em 1945, Alexander Fleming alertou que as bactérias poderiam se tornar resistentes a esses compostos notáveis. E de fato, o desenvolvimento de cada novo antibiótico foi seguido pela detecção de resistência a ele. (WHO, 2014)

Acreditava-se que a pressão seletiva causada pelo mal e excessivo uso dos antibióticos era a causa principal, se não a única do desenvolvimento da resistência bacteriana aos antibióticos. Todavia, estudos demonstraram a existência de genes de resistência a antibióticos

em ecossistemas onde não há relatos da presença deste fármaco. (MUNIESA; COLOMER-LLUCH; JOFRE, 2013)

Exemplos que comprovam as afirmações anteriores vêm de estudos realizados em uma comunidade indiana guarani, localizada no Chaco boliviano, que possuem uma mínima exposição aos antibióticos. Neste cenário, a análise molecular mostrou que os genes de resistência adquiridos não eram muito diferentes dos que circulam em áreas expostas a este fármaco e evidenciou uma notável diversidade de clones resistentes e tipos de genes de resistência (BARTOLINI et al., 2009). Além disto, foram encontradas bactérias multirresistentes numa região de cavernas sem contato com atividades antrópicas no Novo México, EUA, que havia sido isolada há 4 milhões de anos (BHULLAR et al., 2012; BERGLUND, 2015).

Um dos argumentos que explicam a ocorrência de genes de resistência em ambientes sem pressão seletiva aparente, refere-se aos baixos custos energéticos de adaptação de genes de resistência a antibióticos (GULLBERG et al., 2011; VAZ-MOREIRA; NUNES; MANAIA, 2014). Assim, as cepas que abrigam resistência e mutações compensatórias (mutações que podem aliviar os custos de aptidão associados a uma dada resistência adquirida) passam a ter uma vantagem seletiva no ambiente, principalmente na presença de resíduos antimicrobianos (ANDERSSON; HUGHES, 2010; VAZ-MOREIRA; NUNES; MANAIA, 2014).

Outra possível explicação, sugere que os genes bacterianos de resistência a antibióticos possivelmente estariam envolvidos na desintoxicação por antibióticos nos organismos produtores (MAK; XU; NODWELL, 2014). Porém, a razão pela qual os microrganismos produzem antibióticos ainda não está totalmente clara, já que os níveis produzidos pelos microrganismos são geralmente inferiores as concentrações inibitórias mínimas, sugerindo, assim, que tais compostos possam ter outra função. Evidências mostram que doses subinibitórias desempenham vários papéis no ambiente, como: substâncias reguladoras, moléculas de sinalização de comunicação, ativação da transcrição, estimulação da adesão bacteriana (biofilme), aumento da frequência de mutação ou supressão de virulência (VAZ-MOREIRA; NUNES; MANAIA, 2014; MARTINEZ, 2009; AMINOV, 2009; BERGLUND, 2015).

Pesquisas apontam que evitar a atividade dos antibióticos nem sempre foi o papel primário de alguns determinantes de resistência a este fármaco. Por exemplo, sugeriu-se que as β -lactamases codificadas por plasmídeo (determinantes de resistência a antibióticos) poderiam originalmente ter sido proteínas de ligação a penicilina envolvidas na síntese de peptídeoglicanos e sua atividade contra antibióticos β -lactamas um efeito secundário

(MARTINEZ, 2009). Além disto, a resistência a antibióticos e a resistência a poluentes tóxicos, como metais pesados, é frequente no mesmo organismo (BAQUERO; MARTÍNEZ; CANTÓN, 2008; MARTINEZ, 2009).

Em suma, a explicação para a origem dos genes que codificam para os mecanismos de resistência antibiótica e o real motivo pela qual algumas bactérias os produzem (na ausência da exposição contínua a antibióticos) ainda figura um motivo de discussão e divergências entre pesquisadores, requerendo extremo cuidado com afirmações.

MECANISMOS DE TRANSFERÊNCIA DE RESISTÊNCIA

O conhecimento a respeito dos mecanismos bioquímicos e genéticos envolvidos na resistência bacteriana é de grande importância, e, apesar destes mecanismos variarem entre as diferentes espécies, a resistência é causada por alguns fatores básicos como (WHIGHT, 2010; GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010; VAN HOEK et al., 2011; BHULLAR et al., 2012):

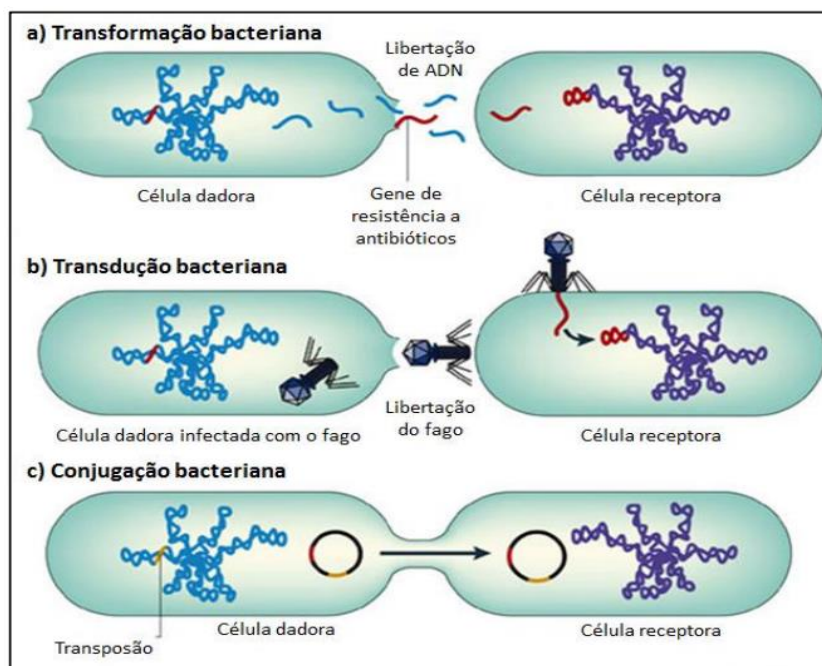
- Inativação do antibiótico diretamente na molécula bioativa por alterações químicas, geralmente promovidas por enzimas bacterianas;
- Modificação do alvo que leva à perda de sensibilidade ao antibiótico;
- Mudanças na bomba de efluxo e permeabilidade externa da membrana que promovem a redução da concentração do antibiótico sem sua modificação química;
- Transmissão do alvo - algumas bactérias se tornam insensíveis a alguns antibióticos porque são capazes de transmitir a inativação de uma determinada enzima, ou seja, os antibióticos com mecanismos de ação que envolvem inibição enzimática tornam-se inativos por não terem o alvo para atuar;
- Aquisição de vias metabólicas alternativas àquelas inibidas pela droga.

A transferência de genes de resistência está associada a fenômenos como mutação e transferência horizontal de genes (DAVIES; DAVIES, 2010). A mutação é uma alteração na sequência de bases do DNA, sendo que podem ser espontâneas ou forçadas. As mutações espontâneas ocorrem na ausência da intervenção de agentes causadores de mutação, como radiação e produtos químicos, sendo o contrário aplicado para as mutações forçadas (TORTORA; FUNKE; CASE, 2010).

A transferência horizontal de genes (Figura 1) é responsável pela disseminação de uma grande variedade de genes de resistência a antibióticos entre espécies distintas de bactérias (GAZE et al, 2011). A transferência horizontal de genes pode ocorrer por meio de mecanismos, como conjugação, transformação e transdução (MUNIESA; COLOMER-LLUCH; JOFRE, 2013), sendo que:

- Conjugação refere-se a um processo que transcorre entre células bacterianas, da mesma ou de diferentes espécies, que, ao entrarem em contato direto, trocam pequenas porções de material genético, como plasmídeos e elementos conjugativos integrativos. (BERGLUND, 2015);
- Transdução envolve bacteriófagos que desempenham um papel na disseminação do DNA entre as bactérias. Estes fazem isso por um processo onde o DNA bacteriano, em vez do DNA do fago, é empacotado na cabeça do fago e injetado na bactéria receptora. (VAN HOEK et al., 2011);
- A transformação ocorre quando DNA “nu” é liberado na lise de um organismo e englobado no material genético por outro. Neste processo, o DNA é absorvido pelas bactérias receptoras e incorporado no genoma do hospedeiro por recombinação homóloga ou transposição. (FURUYA; LOWY, 2006; VAN HOEK et al., 2011)

Figura 1 – Mecanismos de Transferência Horizontal de Genes de resistência



Fonte: Adaptado de Furuya e Lowy (2006)

As principais plataformas móveis genéticas envolvidos na transferência da resistência bacteriana a antibióticos são: plasmídeos (fragmentos de DNA que contêm a própria origem de replicação e genes que codificam funções que lhes permitem transferir para novos hospedeiros através de conjugação), transposons (consistem em pequenos segmentos genéticos com capacidade de transloucar de uma região de uma molécula de DNA para outra e, ao contrário dos plasmídeos, não contêm uma origem de replicação) e integrons (elementos genéticos que incluem componentes de um sistema de recombinação específico de sítio que lhes permite capturar e mobilizar genes, em particular determinantes de resistência antibiótica). (DEPARDIEU et al., 2007; TORTORA; FUNKE; CASE, 2010; SMILLIE et al., 2010; VAN HOEK et al., 2011; GAZE et al., 2011)

A EFICÁCIA DOS ANTIBIÓTICOS EM RISCO

O emprego abusivo e indevido de antibióticos vem auxiliando, se não acelerando, o processo de desenvolvimento e disseminação da resistência a antibióticos em bactérias (WRIGHT, 2010; BERGLUND, 2015). Uma vez desenvolvida, esta resistência é capaz de espalhar-se globalmente (LAXMINARAYAN et al., 2006), colocando em risco a saúde e futuros tratamentos médicos e agropecuários.

Dentro do contexto clínico, tais abusos incluem a prescrição de antibióticos sem a infecção estabelecida ser propriamente bacteriana (ALLEN et al., 2010), não-conformidade do paciente com a prescrição completa (LAXMINARAYAN et al., 2006), automedicação (em países onde não há controle de venda de antibióticos), falta geral de educação e conscientização da sociedade a respeito do uso (BERGLUND, 2015) e descarte correto de tais fármacos.

Soma-se ao descrito anteriormente o fato de que atualmente muitos dos antibióticos disponíveis, não se destinam apenas para a terapia humana, mas igualmente para fins pecuários (MARTINEZ, 2009). Estes são empregados com intuito de auxiliar no crescimento, engorda e profilaxia de criações de animais, principalmente na aquicultura (KÜMMERER, 2009a; BERGLUND, 2015).

Em termos clínicos medidas como: restrição no uso de antibióticos, prescrições precisas, necessidade da apresentação de receita média para compra (DAVIES; DAVIES, 2010) e a completa adesão do paciente ao tratamento, podem minimizar os impactos no surgimento de patógenos resistentes (LAXMINARAYAN et al., 2006).

A adoção de estratégias de combinação entre antibióticos ou com outros fármacos também deve ser considerada (LAXMINARAYAN et al., 2006; WRIGHT, 2010). Como

exemplo, o uso conjunto de antibióticos β -lactâmicos com ácido clavulânico, composto inibidor das enzimas β -lactamas, responsáveis pela degradação destes antibióticos em bactérias resistentes. Porém, estudos indicam que as bactérias têm encontrado mecanismos para anular ou ultrapassar este tratamento também (DAVIES; DAVIES, 2010).

Com relação ao ramo de criação de animais, medidas já adotadas por diferentes países, como a proibição ou controle de venda de antibióticos para fins veterinários de crescimento e engorda (MARTINEZ, 2009; AMÉRICO et al., 2013; BOUKI; VENIERI; DIAMADOPOULOS, 2013), precisariam ser levadas em conta e adotadas pelos demais países do globo terrestre. Além disto, a Organização Mundial da Saúde, em um documento publicado em 2000, recomenda que os antimicrobianos normalmente prescritos para humanos não deveriam mais ser usados para promover o crescimento em animais (WHO, 2000).

As ações citadas anteriormente, conjuntamente com o reforço da importância das práticas de higienização, emprego de melhorias no saneamento e na qualidade de acesso a água potável em muitos países (WHO, 2014), podem colaborar com a redução da incidência de resistência bacteriana no mundo. A estas ações pode-se somar ainda a conscientização da população mundial a respeito dos riscos do uso contínuo e sem necessidade dos antibióticos, além da orientação sobre a correta forma de eliminação destes fármacos quando inutilizados.

A ÁGUA COMO PRINCIPAL VEÍCULO DE DIFUSÃO DE ANTIBIÓTICOS E BACTÉRIAS RESISTENTES A ESTES FÁRMACOS

Diferentes estudos apontam para a importância dos parâmetros ambientais (como, por exemplo, água ou solo) sobre o ciclo da resistência aos antibióticos na natureza. A água é um dos habitats bacterianos mais importantes na Terra, é uma forma importante de disseminação de microrganismos na natureza e a via pela qual os genes de resistência e os próprios antibióticos são introduzidos em ecossistemas bacterianos. (BAQUERO; MARTÍNEZ; CANTÓN, 2008; VAZ-MOREIRA; NUNES; MANAIA, 2014)

Inúmeras fontes contribuem para a presença de antibióticos e bactérias resistentes a estes fármacos em corpos hídricos (KHAN et al., 2013). No meio urbano, dentre estas fontes, destacam-se: águas residuárias hospitalares (FUENTEFRÍA; FERREIRA; CORÇÃO, 2011) descartadas diretamente ou tratadas de forma inadequada; águas residuárias tratadas de maneira ineficiente em estações de tratamento, descarga direta de águas residuárias em corpos hídricos sem tratamento, aterros (LOCATELLI; SODRÉ; JARDIM, 2011) mal instalados, lodo das estações de tratamento de água e água residuárias depositados na forma de fertilizantes

(BERGLUND, 2015) e eliminação inadequada de antibióticos não utilizados (KHAN et al., 2013) ou vencidos.

Em muitos países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, os sistemas de tanque sépticos, fossas e latrinas são comuns para armazenar e tratar águas residuárias, e a água que percola a partir destas instalações contém bactérias e antibióticos que podem comprometer a qualidade dos corpos hídricos receptores. (CABRAL, 2010)

No meio rural, os antibióticos e as bactérias propagam-se até corpos hídricos por meio de excretas dos animais ou no uso direto dos antibióticos, como no caso na aquicultura (BERGLUND, 2015). As excretas normalmente são lavadas do solo superior, após a chuva, e carregadas até as águas superficiais ou infiltram-se, atingindo águas subterrâneas. Além disso, também é possível a descarga direta, especialmente a partir de processamento de carne (KÜMMERER, 2009a; SEGURA et al., 2009), da lixiviação dos tanques para armazenar esterco ou a partir da aplicação deste como fertilizante em terras agrícolas (CABRAL, 2010; AMÉRICO, 2013).

Os antibióticos, bem como as bactérias patogênicas e potencialmente patogênicas, atingem o meio aquático constantemente. Muitos desses organismos abrigam genes de resistência a antibióticos, capazes de serem transmitidos entre as comunidades bacterianas (BAQUERO; MARTÍNEZ; CANTÓN, 2008). Assim, a coexistência de microrganismos em um mesmo ambiente propicia a troca de determinantes de resistência a antimicrobianos entre grupos de bactérias (SCHNEIDER; NADVORNY; SCHMIDT, 2009). Além disto, tem-se a pressão exercida pela presença de um poluente químico com capacidade de inferir um processo de mutação forçada ou favorecendo a seleção de bactérias resistentes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os antibióticos inicialmente eram obtidos de microrganismos produtores de tais compostos, atualmente estes podem ser sintetizados em laboratórios. A descoberta dos antibióticos revolucionou a medicina e sua inserção terapêutica permitiu que doenças infecciosas causadas por microrganismos, antes classificadas como incuráveis, passassem a ter tratamento.

Porém, a cura as infecções bacterianas sofreu um revés, pois a cada descoberta de um novo antibiótico, surge microrganismos capazes de combater a ação de tal fármaco. Soma-se a esta problemática, o fato de que desde a década de 90 que não há o desenvolvimento de um

novo antibiótico, colocando a prova muitos dos protocolos de tratamentos clínicos empregados atualmente.

Por mais que evidências apontem que os genes de resistência a antimicrobianos possam ser encontrados em bactérias que não tiveram contato com este composto, inúmeros pesquisadores apontam que o mal uso, descarte incorreto, tratamento inadequado de águas residuárias e água para abastecimento humano, aplicação de antibióticos para engorda de animais, entre outras ações, vem acelerando o processo de disseminação de microrganismos resistentes. Em outras palavras, as próprias ações humanas estão colocando em risco uma das maiores descobertas da ciência.

REFERÊNCIAS

ALLEN, H. K.; DONATO, J.; WANG, H. H.; CLOUD-HANSEN, K.A.; DAVIES, J.; HANDELSMAN, J. Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments. **Nature Reviews Microbiology**, v. 8, p. 1-9, mar. 2010. Disponível em: <http://www.nature.com/nrmicro/journal/v8/n4/abs/nrmicro2312.html>. Acesso em: 15 fev. 2020.

AMÉRICO, J. H. P.; TORRES, N. H.; AMÉRICO, G. H. P.; CARVALHO, S. L. Ocorrência, destino e potenciais impactos dos fármacos no ambiente. **SaBio Revista de Saúde e Biologia**, v. 8, n. 2, p. 59-72, maio/ago. 2013. Disponível em: <http://revista.grupointegrado.br/revista/index.php/sabios2/article/view/1298>. Acesso em: 15 fev. 2020.

AMINOV, R. I. The role of antibiotics and antibiotic resistance in nature. **Environmental Microbiology**, v. 11, n. 12, p. 2970-2988, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19601960>. Acesso em: 16 fev. 2020.

ANDERSSON, D. I.; HUGHES, D. Antibiotic resistance and its cost: is it possible to reverse resistance? **Nature Reviews Microbiology**, v. 8, n. 4, p. 260-271, abr. 2010. Disponível em: <http://www.nature.com/nrmicro/journal/v8/n4/full/nrmicro2319.html>. Acesso em: 16 fev. 2020.

BAQUERO, F.; MARTÍNEZ, J.; CANTÓN, R. Antibiotics and antibiotic resistance in water environments. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 19, n. 3, p. 260-265, jun. 2008. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0958166908000591>. Acesso em: 16 fev. 2020.

BARTOLONI, A.; PALLECCHI, L.; RODRÍGUEZ, H.; FERNANDEZ, C.; MANTELLA, A.; BARTALESI, F.; STROHMEYER, M.; KRISTIANSSON, C.; GOTUZZO, E.; PARADISI, F.; ROSSOLINI, G. M. Antibiotic resistance in a very remote Amazonas community. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 33, n. 2, p. 125-129, fev. 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18947984>. Acesso em: 15 fev. 2020.

BERGLUND, B. Environmental dissemination of antibiotic resistance genes and correlation to anthropogenic contamination with antibiotics. **Infection Ecology Epidemiology**, v. 5, p. 1-10, set. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4565060/>. Acesso em: 15 fev. 2020.

BHULLAR, K.; WAGLECHNER, N.; PAWLOWSKI, A.; KOTEVA, K.; BANKS, E. D.; JOHNSTON, M. D.; BARTON, H. A.; WRIGHT, G. D. Antibiotic resistance is prevalent in an isolated cave microbiome. **PLOS**, v. 7, n. 4, p. 1-11, abr. 2012. Disponível em: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0034953>. Acesso em: 22 mar. 2020.

BOUKI, C.; VENIERI, D.; DIAMADOPOULOS, E. Detection and fate of antibiotic resistant bacteria in wastewater treatment plants: a review. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 91, n. 1, p. 1-9, maio 2013. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147651313000328>. Acesso em: 15 fev. 2020.

CABRAL, J. P. S. Water microbiology. Bacterial pathogens and water. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 7, n. 10, p. 3657-3703, 2010. Disponível em: <http://www.mdpi.com/1660-4601/7/10/3657/htm>. Acesso em: 22 fev. 2020.

DAVIES, J.; DAVIES, D. Origins and evolution of antibiotic resistance. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 74, n. 3, p. 417-433, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2937522/>. Acesso em: 15 fev. 2020.

DEPARDIEU, F.; PODGLAJEN, I.; LECLERCQ, R.; COLLATZ, E.; COURVALIN, P. Modes and modulations of antibiotic resistance gene expression. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 20, n. 1, p. 79-114, jan. 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1797629/>. Acesso em: 15 fev. 2020.

FUENTEFRIA, D. B.; FERREIRA, A. E.; CORÇÃO, G. Antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* from hospital wastewater and superficial water: are they genetically related? **Journal of Environmental Management**, v. 92, n. 1, p. 250-255, jan. 2011. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301479710002860>. Acesso em: 22 fev. 2020.

FURUYA, E. Y.; LOWY, F. D. Antimicrobial-resistant bacteria in the community setting. **Nature Reviews Microbiology**, v. 4, p. 36-45, jan. 2006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16357859>. Acesso em: 15 fev. 2020.

GAYNES, R. The Discovery of Penicillin - new insights after more than 75 years of clinical use. *Emerging Infectious Diseases*, v. 23, n. 5, p. 849-853, maio 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5403050/>. Acesso em: 15 fev. 2020.

GAZE, W. H.; ZHANG, L.; ABDOUSLAM, N. A.; HAWKEY, P. M.; CALVO-BADO, L.; ROYLE, J.; BROWN, H.; DAVIS, S.; KAY, P.; BOXALL, A. B. A.; WELLINGTON, E. M. H. Impacts of anthropogenic activity on the ecology of class 1 integrons and integron-associated genes in the environment. **The ISME Journal**, v. 5, n. 8, p. 1253-1261, mar. 2011.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3146270/>. Acesso em: 15 fev. 2020.

GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. S.; PUPO, M. T. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Química Nova**, v. 33, n. 3, p. 667-679, 2010. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422010000300035. Acesso em: 15 fev. 2017.

GULLBERG, E.; CAO, S.; BERG, O. G.; ILBÄCK, C.; SANDEGREN, L.; HUGHES, D.; ANDERSSON, D. I. Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations. **PLoS Pathogen**, v.7, n. 7, p. 1-9, jul. 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3141051/>. Acesso em: 16 fev. 2020.

HUERTA, B.; MARTI, E.; GROS, M.; LÓPEZ, P.; POMPÊO, M.; ARMENGOL, J.; BARCELÓ, D.; BALCÁZAR, J. L.; RODRÍGUEZ-MOZAZ, S.; MARCÉ, R. Exploring the links between antibiotic occurrence, antibiotic resistance, and bacterial communities in water supply reservoirs. **Science of the Total Environment**, v. 456-457, p. 161-170, jul. 2013. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969713003756>. Acesso em: 16 fev. 2020.

KHAN, G. A.; BERGLUND, B.; KHAN, K. M.; LINDGREN, P.; FICK, J. Occurrence and abundance of antibiotics and resistance genes in rivers, canal and near drug formulation facilities – a study in Pakistan. **PLoS One**, v. 8, n. 6, p. 1-8, jun. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3696045/>. Acesso em: 15 fev. 2020.

KÜMMERER, K. Antibiotics in the aquatic environment: a review part I. **Chemosphere**, v. 75, n. 4, p. 417-434, abr. 2009a. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19185900>. Acesso em: 15 fev. 2020.

_____. Antibiotics in the aquatic environment: a review part II. **Chemosphere**, v. 75, n. 4, p. 435-441, abr. 2009b. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19178931>. Acesso em: 15 fev. 2020.

LAXMINARAYAN, R.; BHUTTA, Z.; DUSE, A.; JENKINS, P.; O'BRIEN, T.; OKEKE, I. N.; PABLO-MENDEZ, A.; KLUGMAN, K. P. Drug resistance. In: JAMISON, D. T.; BREMAN, J. G.; MEASHAM, A. R.; ALLEYNE, G.; CLAESON, M.; EVANS, D. B.; JHA, P.; MILLS, A.; MUSGROVE, P. (ed.). **Disease control priorities in developing countries**. 2. ed. Washington, DC: World Bank; 2006. p. 1031-1051. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21250349/>. Acesso em: 15 fev. 2020.

LOBANOVSKA, M.; PILLA, G. Penicillin's discovery and antibiotic resistance: lessons for the future? **Yale Journal of Biology and Medicine**, v. 90, p. 135-145, mar. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28356901/>. Acesso em: 22 fev. 2020.

LOCATELLI, M. A. F.; SODRÉ, F. F.; JARDIM, W. F. Determination of antibiotics in Brazilian surface waters using liquid chromatography–electrospray tandem mass spectrometry. **Archives of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 60, n. 3, p. 385-393, abr. 2011. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00244-010-9550-1>. Acesso em: 22 fev. 2020.

MAK, S.; XU, Y.; NODWELL, J. R. The expression of antibiotic resistance genes in antibiotic-producing bacteria. **Molecular Microbiology**, v. 93, n. 3, p. 391-402, ago. 2014. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/mmi.12689/full>. Acesso em: 22 fev. 2020.

MARTINEZ, J. L. The role of natural environments in the evolution of resistance traits in pathogenic bacteria. **Proceedings of the Royal Society B**, v. 276, p. 2521-2530, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2684669/>. Acesso em: 15 fev. 2020.

MUNIESA, M.; COLOMER-LLUCH, M.; JOFRE, J. Could bacteriophages transfer antibiotic resistance genes from environmental bacteria to human-body associated bacterial populations? **Mobile Genetic Elements**, v. 3, n. 4, p. 1-4, jul. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3812792/>. Acesso em: 15 fev. 2020.

SCHNEIDER, R. N.; NADVORNY, A.; SCHMIDT, V. Perfil de resistência antimicrobiana de isolados de *Escherichia coli* obtidos de águas superficiais e subterrâneas, em área de produção de suínos. **Biotemas**, v. 22, n. 3, p. 11-17, set. 2009. Disponível em: <https://periodicos.ufsc.br/index.php/biotemas/article/download/19480/17911>. Acesso em: 17 fev. 2020.

SEGURA, P. A.; FRANÇOIS, M.; GAGNON, C.; SAUVÉ, S. Review of the occurrence of anti-infectives in contaminated wastewaters and natural and drinking waters. **Environmental Health Perspectives**, v. 117, n. 5, p. 675-684, maio 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2685827/>. Acesso em: 17 fev. 2020.

SMILLIE, C.; GARCILLÁN-BARCIA, M. P.; FRANCIÀ, M. V.; ROCHA, E. P. C.; CRUZ, F. Mobility of plasmids. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 74, n. 3, p. 434-452, set. 2010. Disponível em: <http://mmbbr.asm.org/content/74/3/434.short>. Acesso em: 15 fev. 2017.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiology: an introduction**. 10. ed. San Francisco, EUA: Benjamin Cummings, 2010. 960 p.

VAN HOEK, A. H. A. M.; MEVIUS, D.; GUERRA, B.; MULLANY, P.; ROBERTS, A. Paul; AARTS, H. J. M. Acquired antibiotic resistance genes: an overview. **Frontiers in Microbiology**, v. 2, p. 1-27, set. 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3202223/>. Acesso em: 16 fev. 2020.

VAZ-MOREIRA, I.; NUNES, O. C.; MANAIA, C. M. Bacterial diversity and antibiotic resistance in water habitats: searching the links with the human microbiome. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 38, n. 4, p. 761-778, jul. 2014. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1574-6976.12062/full#fmr12062-bib-0019>. Acesso em: 16 fev. 2020.

WHO - World Health Organization. **WHO global principles for the containment of antimicrobial resistance in animals intended for food**. Switzerland, WHO, 2000. 23 p. Disponível em:

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/68931/1/WHO_CDS_CSR_APH_2000.4.pdf. Acesso em: 22 fev 2020.

_____. **Antimicrobial resistance**: global report on surveillance. Switzerland: WHO, 2014. 256 p. Disponível em:

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf. Acesso em: 15 fev. 2020.

WRIGHT, G. D. Q&A: antibiotic resistance: where does it come from and what can we do about it? **BMC Biology**, v. 8, n. 123, p. 1-6, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20887638>. Acesso em: 15 fev. 2020.