

Resistência bacteriana no meio ambiente e implicações na clínica hospitalar

Karin Caumo¹

Mariana Duarte²

Simone Tasca Cargin²

Vanessa Bley Ribeiro²

Tiana Tasca²

Alexandre José Macedo^{2,3}

Resumo

O aumento da incidência de infecções microbianas resistentes a antibióticos adquiridas tanto na comunidade quanto nos hospitais tem chamado a atenção da comunidade de saúde. Neste contexto, muitos estudos têm demonstrado que o próprio meio ambiente funciona como um grande reservatório de genes de resistência a antimicrobianos. A resistência a antibióticos tem sido observada em vários ambientes aquáticos incluindo rios e áreas costeiras, esgoto doméstico, esgoto hospitalar, sedimentos, águas superficiais, lagos, oceanos e água potável, bem como em solos. Estudos mostram que mais de 90% dos isolados bacterianos originados da água do mar são resistentes a pelo menos um antibiótico e 20% são resistentes a pelo menos cinco. Com base nos resultados levantados na literatura envolvendo amostras de solo e água, torna-se evidente a relevância da detecção de genes de resistência a partir de bactérias presentes na natureza, pois podem refletir parte da origem dos mecanismos de resistência observados no ambiente hospitalar.

Palavras-chave: Resistência bacteriana. Antibióticos. Meio ambiente.

Abstract

The increasing bacterial infections caused by antibiotic resistant microorganisms acquired either in the community or at the hospitals has concerned the health staff. In this context, many studies have demonstrated that the environment acts like a reservoir of antibiotic resistant genes. The antimicrobial resistance has been found in several environments, such as river, domestic waste and hospital waste, sediments, lakes, ocean, potable water, and soils. Studies indicate that more than 90% of bacterial isolates from ocean are resistant to at least one antibiotic and 20% are resistant to at least five. In summary, the results present in the literature with soil and water, makes evident the relevance of resistance genes detection in bacteria found in the nature, because it might reflect part of the origin of the resistance mechanisms found at the hospitals.

Keywords: Bacterial resistance. Antibiotics. Environment.

¹ Programa de Pós Graduação em Microbiologia Agrícola e do Meio Ambiente, UFRGS.

² Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS.

³ Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular, UFRGS. E-mail: alexandre.macedo@ufrgs.br

Artigo recebido em 06/10/2010 e aceito em 19/11/2010

1 Introdução

O aumento da incidência de infecções microbianas resistentes a antibióticos, adquiridas tanto na comunidade quanto nos hospitais, tem chamado a atenção da comunidade de saúde. Por outro lado, nas últimas décadas, houve uma diminuição no número de antibióticos aprovados pelo FDA (figura 1) e apenas dois medicamentos com novos mecanismos de ação chegaram ao mercado nos últimos 40 anos, linezolida e daptomicina (ALANIS, 2005; VOOTURI, 2009).

A descoberta de novos fármacos com propriedades antibacterianas torna-se cada vez mais relevante, à medida que o aparecimento de resistência aos antibióticos tem evoluído muito rapidamente, levando à falha terapêutica e, conseqüentemente, a limitações nas opções de tratamento. Quando falamos em resistência bacteriana ou surtos de microrganismos multirresistentes, automaticamente somos levados a pensar no ambiente hospitalar, onde diariamente são isoladas inúmeras amostras clínicas resistentes às mais diversas classes de antibióticos. Porém muitos estudos já têm demonstrado

que o próprio meio ambiente funciona como um grande reservatório de genes de resistência (REISENFELD, 2004; D’COSTA, 2006; DANTAS, 2008). Estimativas recentes apontam que 99% das bactérias existentes não podem ser cultivadas através de métodos convencionais a partir da utilização de meios de cultura enriquecidos (LI; VEDERAS, 2009). Se extrapolarmos o fato de que os determinantes de resistência são detectados quase que exclusivamente a partir de isolados clínicos, chegamos a 1% de abrangência de toda biodiversidade existente e, a partir daí, pode-se concluir que ainda há muitas fontes a serem exploradas na descoberta de novos genes de resistência. O surgimento da metagenômica facilitou significativamente o acesso a estas espécies desconhecidas a partir da extração de DNA ambiental (genoma misto), resultando em um banco de dados que permitiu a identificação de clones que apresentaram atividade antimicrobiana a partir da técnica de clonagem em vetores (HANDELSMAN, 1998). Além disso, o desenvolvimento de técnicas moleculares também contribuiu para a identificação bacteriana, através do sequenciamento do DNA ou

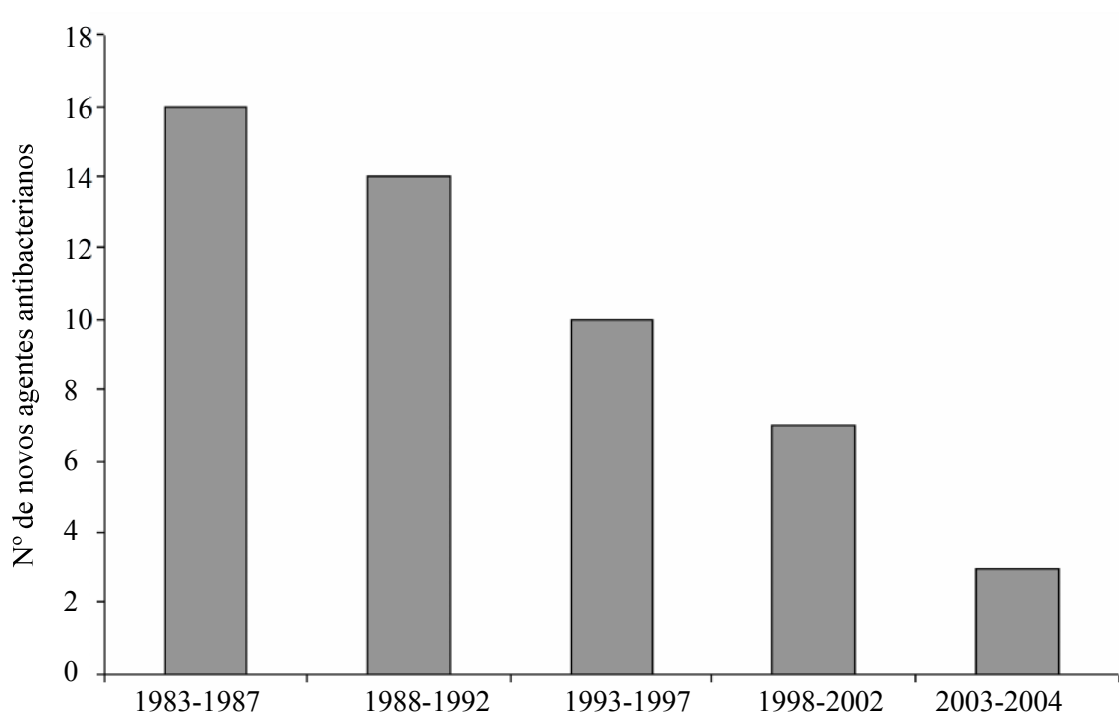


Figura 1. Novos agentes antibacterianos aprovados pelo FDA (USA) de 1983 a 2004. (Fonte: Afonso J. Alanis, Archives of Medical Research 36, 2005)

do gene 16S rRNA, o qual é altamente conservado e universal a todas as bactérias (CLARRIDGE, 2004). Mas qual seria a relevância da detecção de genes de resistência a partir de bactérias presentes na natureza (solo, água)? Muitos dos antibióticos utilizados para o tratamento de infecções são obtidos a partir de microrganismos ambientais, evidenciando que genes de resistência aos antibióticos podem ter emergido de ambientes não-clínicos (ALONSO, 2001). Uma melhor compreensão do papel ecológico e da resistência aos antibióticos em ambientes não-clínicos poderia auxiliar na prevenção do surgimento de resistência e no entendimento da evolução destes mecanismos (ALONSO, 2001; MARTINEZ, 2003). Considerando que o parentesco bacteriano bem como a presença de plasmídeos facilita a transferência de material genético de uma bactéria para outra, parece bem compreensível que os genes de resistência presentes no solo possam ser transmitidos aos microrganismos clinicamente relevantes (DAVIES, 1994; DANTAS, 2008).

Neste contexto, o presente trabalho aborda uma breve revisão sobre a possibilidade de bactérias do ambiente resistentes a antibióticos e sua relação à resistência observada em patógenos responsáveis por importantes infecções clínicas, além dos principais mecanismos de resistência envolvidos neste processo.

Esta pequena revisão de literatura foi realizada dentro das atividades da disciplina “Mecanismos de Combate a Microrganismos Patogênicos” do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, e atende uma das atividades previstas no Programa de NANOBIOTECNOLOGIA EDITAL 04/CII-2008 – CAPES do projeto “Rede de Pesquisa e Formação em Biofuncionalização de Superfícies”.

2 Mecanismos de resistência aos antibióticos, resistoma e transferência horizontal de genes – Revisão Geral

Muitos são os mecanismos pelos quais as bactérias desenvolvem resistência aos antibióticos, dentre os quais podemos citar as bombas de efluxo, a inativação enzimática e a perda de

porinas na membrana plasmática (WALSH, 2000; ALEKSHUN; LEVY, 2007).

Uma rede integrada de elementos de resistência nas bactérias promove proteção contra agentes químicos. Em bactérias gram-negativas existe um envelope celular, que está incluída uma membrana celular externa a parede celular, que é composta por uma bicamada de lipopolissacarídeo-fosfolipídica assimétrica e promove uma barreira física efetiva para a entrada de moléculas no interior da célula bacteriana. Em bactérias gram-positivas, a ausência da membrana externa resulta num acréscimo da sensibilidade a muitos antibióticos.

Outro mecanismo de resistência é o efluxo de pequenas moléculas. Muitos desses sistemas de efluxo não são seletivos para uma classe específica de antibióticos, mas podem defender células bacterianas de vários compostos tóxicos, promovendo então uma resistência inata a antibióticos. Existem outros sistemas de resistência mais específicos, como as enzimas que inativam antibióticos, por exemplo, as β -lactamases e aminoglicosídeos quinases. Antibióticos como as penicilinas e cefalosporinas possuem um anel β -lactâmico em sua estrutura química e as bactérias resistentes a esses antibióticos, em geral, produzem enzimas específicas, as β -lactamases, que são capazes de degradar hidroliticamente esse anel, tornando o fármaco inativo (FISHER, 2005). Finalmente, a modificação dos alvos é provavelmente um dos mecanismos mais específicos de resistência, ocorrendo assim a modificação bioquímica do alvo de ligação do antibiótico.

Analisando esses diversos mecanismos de ação é possível identificar que as células bacterianas têm capacidades inatas ou especializadas de se defender contra agentes tóxicos. Além disso, tanto microrganismos patogênicos como microrganismos do ambiente apresentam mecanismos de defesa e desenvolvimento de resistência contra agentes antibacterianos.

No passado, o foco de atenção da comunidade médica e de pesquisadores estava no mecanismo de resistência de bactérias patogênicas. Entretanto, em muitos casos, esses estudos trouxeram pouca informação sobre a origem e fonte da resistência a antibióticos. Uma visão ampliada

da resistência a antibióticos incluiria genes de resistência de bactérias patogênicas e não-patogênicas e até mesmo genes com o potencial de funcionarem como genes de resistência. Este fato envolveria todo o genoma pan-microbiano, que é, simplificadamente, a soma de todos os genomas microbianos. Foi proposto que a coleção de todos os genes de resistência a antibióticos dos microrganismos receba o nome de resistoma aos antibióticos (D' COSTA, 2006).

Os genes de resistência de patógenos compreendem somente uma pequena fração do resistoma. Genes de resistência de bactérias não patogênicas incluem aqueles genes de microrganismos produtores de antibióticos e genes ocultos de resistência. Também estão inclusos no resistoma os genes múltiplos que codificam proteínas com uma modesta resistência, ou capacidade de ligação nas moléculas de antibiótico, tornando essas moléculas inativas. Esses genes precursores de resistência são a principal fonte externa de resistência a antibióticos.

O sequenciamento do genoma revelou que um grande número de genes de resistência está presente em todas as bactérias. Por exemplo, genes que codificam proteínas de efluxo são comuns a todos os genomas bacterianos. Patógenos oportunistas, como a *Pseudomonas aeruginosa*, normalmente encontrada em vários ambientes (solo e água), apresenta uma coleção de bombas de efluxo (STOVER, 2000; POOLE, 2001; PIDDOCK, 2006). Essas bombas provavelmente permitem ao microrganismo uma maior flexibilidade para explorar diversos ambientes e promover sua patogenicidade, além de modular sua diferenciação celular, como a formação de biofilmes. Biofilmes constituem-se em um modo de vida de microrganismos que se aderem a uma superfície (cateteres e próteses, por exemplo) e produzem uma matriz que os mantém aderidos, dificultando enormemente a erradicação desses microrganismos com a antibioticoterapia usual.

Muitas bactérias (patogênicas e não patogênicas) são capazes de codificar β -lactamases. Estas enzimas são estritamente reguladas e sua expressão é induzida pela exposição da bactéria ao antibiótico. Diversas pesquisas já foram realizadas e demonstraram que os genes de resistência presentes em isolados clínicos resistentes a esta

classe de antibióticos também foram encontrados no genoma de bactérias não-patogênicas do ambiente (SEOANE; GARCIA, 2000; MUKHTAR, 2001).

Como os genes de resistência passam de espécie para espécie e até mesmo de gênero para gênero? Transferência genética entre bactérias provavelmente tem relevância em grande parte da disseminação da resistência. Este processo, conhecido como transferência genética horizontal, confere novas capacidades metabólicas ao indivíduo que recebe o DNA de outro microrganismo, permitindo sua adaptação a novos nichos ecológicos.

As bactérias trocam informações genéticas através da captação direta de DNA (transformação) pela transdução fago-mediada, através do contato entre organismos com troca de DNA (conjugação) ou por mobilização de DNA no genoma do organismo (transposição). Transposição inclui os bem conhecidos trans-posons que invertem repetidos elementos de inserção e outros elementos (TOLEMAN, 2006). Sendo assim, genes de resistências podem ser capturados e agrupados em integrons e então serem mobilizados para disseminar genes de resistência a outros organismos (HALL; COLLIS, 1998).

Em organismos ambientais não patogênicos, plasmídeos que codificam múltiplos genes de resistência a antibióticos são comuns, muitas vezes agrupados com genes que são requisitados para resistência a metais pesados (FINAN, 2001; GILMOUR, 2004; O'DRISCOLL, 2006). As habilidades da bactéria em mobilizar genes e a pressão seletiva devido aos antibióticos facilitam a distribuição de genes de resistência aos antibióticos através das populações microbianas. Como resultado, ocorre a expansão do resistoma mesmo na ausência de seleção contínua das espécies mais resistentes.

3 Bactérias resistentes a antibióticos em ambientes aquáticos

Uma grande parte da dispersão e evolução de organismos bacterianos resistentes a antibióticos está relacionado a ambientes aquáticos. A água constitui não somente um meio de disseminação

de organismos resistentes aos antibióticos entre populações humanas e animal, mas também a via pela qual genes de resistência são introduzidos no ecossistema de bactérias naturais alterando a microbiota ambiental. A resistência a antibióticos tem sido observada em vários ambientes aquáticos incluindo rios e áreas costeiras, esgoto doméstico, esgoto hospitalar, sedimentos, águas superficiais, lagos, oceanos e água potável (BAQUERO, 2008).

A introdução (e progressiva acumulação) no ambiente de agentes antimicrobianos, detergentes, desinfetantes e resíduos de poluição industrial, como metais pesados, contribuem na evolução e dispersão de tais organismos resistentes. Segundo Jorgensen e colaboradores (2000) há indícios de que o desenvolvimento de resistência antibiótica é favorecida por baixas concentrações de antibióticos distribuídos no ambiente. Miranda *et al* (1998) investigaram a incidência de resistência microbiana em uma espécie de *Aeromonas* isolada de ambientes aquáticos, constatando que a resistência ocorreu com vários antibióticos testados, dentre eles, cloranfenicol, trimetropim, sulfametoxazol e tetraciclina. Em reservatórios de água, isolados de *Aeromonas* apresentaram resistência a múltiplos antibióticos (BLASCO, 2008). Estudos mostram que mais de 90% dos isolados bacterianos originados da água do mar são resistentes a pelo menos um antibiótico e 20% são resistentes a pelo menos cinco (MARTINEZ, 2003).

Bactérias da água podem ser exógenas para o meio aquático, transitórias e, ocasionalmente, presentes na água como resultado da presença de animais, vegetais ou solo superficial. Alguns trabalhos relatam que a resistência de *Pseudomonas* que vivem em ambiente aquático não depende apenas da composição de espécies, mas também do local em que elas foram isoladas, observando-se que os isolados mais resistentes aos antibióticos foram obtidos junto à costa e à baía, indicando a influência de organismos não aquáticos ou poluentes (BAQUERO, 2008).

Além disso, tais influências podem ser encontradas nos mais remotos ambientes aquáticos. Bactérias psicotróficas da Antártica mostram diferentes graus de resistência aos antibióticos e metais pesados (DE SOUZA, 2006). A associação

de resistência a antibióticos e a resistência aos metais pesados é muito frequente no mesmo organismo (também no mesmo transposon, plasmídeo ou integron), de modo que a poluição industrial, provavelmente, seleciona organismos resistentes a antibióticos e metais (BAKER-AUSTIN, 2006). Os efeitos da contaminação por metais representam uma seleção de longa data, pela generalizada pressão de organismos multirresistentes. Para os organismos não-aquáticos, obviamente, a densidade de organismos resistentes a antibióticos varia com a proximidade das áreas com maior consumo de antibióticos, poluição por metais, sendo mais frequente em períodos chuvosos (PEAK, 2007).

Atualmente, observa-se que o uso maciço de antibióticos profiláticos na aquicultura, como na criação de peixes, pode levar à seleção de microrganismos resistentes, assim como à possibilidade de os montantes elevados de tais compostos serem dispersos em habitats naturais (CABELLO, 2006). Um exemplo dos efeitos da ampla contaminação do ambiente aquático por antibióticos é a resistência de isolados bacterianos às quinolonas, devido ao gene *qnr* presente nos cromossomos destas bactérias (PEAK, 2007). Trabalhos recentes têm mostrado que a contaminação de águas de rio por quinolonas, através de plasmídeos contendo o gene *qnr*, pode servir como um primeiro passo na transferência destes genes para patógenos humanos (CATTOIR, 2008).

Muito pouco tem sido feito para elucidar o papel de biofilme bacteriano em ambientes aquáticos, bem como na resistência aos antibióticos. O fenótipo de resistência em biofilmes bacterianos, efetivamente, protege os microrganismos de eventos de seleção causada pela presença de antibiótico livre, que provavelmente age de forma mais eficaz em bactérias planctônicas (BAQUERO, 2008).

Se alterações antrópicas do ambiente podem enriquecer a população de microrganismos resistentes e facilitar a transferência de genes de resistência para patógenos humanos, a investigação de microrganismos da água pode auxiliar no entendimento de mecanismos de resistência a antibióticos e estudos futuros.

4 Bactérias resistentes a antibióticos no solo

Numerosos estudos têm investido na identificação de determinantes de resistência a partir de bactérias encontradas no solo. Dantas e colaboradores (2008) analisaram 11 amostras diversas de solo frente à utilização de 18 diferentes antibióticos, como única fonte de carbono. O estudo revelou que todos os antibióticos testados permitiram o crescimento bacteriano, sendo que 6 deles favoreceram o crescimento bacteriano a partir das 11 amostras de solo. A relevância destes resultados está no fato de que os antibióticos testados incluíram as principais classes utilizadas na clínica, como glicopeptídeos, aminoglicosídeos, quinolonas e penicilinas. Neste mesmo estudo uma variedade de famílias bacterianas foi detectada, sendo a Burkholderiales e a Pseudomonales as mais prevalentes, com 41% e 24% dos isolados, respectivamente. Bactérias pertencentes a estes dois gêneros são frequentemente isoladas no laboratório clínico, apresentando resistência a múltiplos antibióticos e agravando os quadros infecciosos. Seria apenas coincidência ou existe uma transposição das resistências observadas na clínica e nos microrganismos presentes no solo? Estudos prévios já haviam demonstrado o paralelismo entre determinantes de resistência aos antibióticos presentes em microrganismos do solo e patógenos humanos (DAVIES, 1994; MARSHALL, 1998; D’COSTA, 2007), sugerindo a transmissão de mecanismos de resistência ainda não observados na clínica.

Em 2006, outro grupo de pesquisadores revelou dados surpreendentes ao demonstrar que todas as linhagens bacterianas isoladas a partir de amostras de solo foram multirresistentes, quando testadas na presença de 21 antibióticos em concentrações elevadas. Em média, as bactérias foram resistentes a 7 ou 8 antibióticos e duas espécies foram resistentes aos 21 antibióticos testados, resultando em aproximadamente 200 diferentes perfis de resistência (D’COSTA, 2006), mais uma vez demonstrando a diversidade genética e fenotípica existente no solo. Além disso, foi observado que 80% dos isolados resistentes à daptomicina foram capazes de promover a

inativação do fármaco, bem como, de utilizar o antibiótico para o seu próprio metabolismo. A daptomicina é um medicamento utilizado para o combate de infecções causadas por bactérias gram-positivas e ainda apresenta poucos relatos de resistência na clínica (LIVERMORE, 2008), tornando preocupante o fato de que determinantes de resistência do solo poderiam escapar e atingir as espécies clinicamente relevantes. Bactérias do gênero *Streptomyces* resistentes à rifampicina e aos macrolídeos foram capazes de promover a inativação do antibiótico, sendo que estes resultados nunca foram descritos em isolados clínicos ou permanecem desconhecidos entre patógenos gram-positivos, em contraste com os mecanismos de efluxo e modificação de alvo, frequentemente observados nos microrganismos isolados clinicamente (D’COSTA, 2006).

5 Conclusões

Com base nos resultados levantados na literatura envolvendo amostras de solo e água, torna-se evidente a relevância da detecção de genes de resistência a partir de bactérias presentes na natureza, pois podem refletir a origem dos mecanismos de resistência observados no ambiente hospitalar. Alguns autores sugerem que a utilização de antibióticos no ambiente, em baixas concentrações, favorece a seleção de clones resistentes e, talvez, seja este o motivo pelo qual um grande número de bactérias seja resistente a múltiplos antibióticos, incluindo as principais classes de medicamentos utilizadas na clínica para o tratamento das infecções. Ainda, a transferência de plasmídeos, capazes de carregar mais de um gene de resistência associados, facilita a transmissão destes mecanismos de resistência entre as bactérias, agravando ainda mais o problema.

Em estudos com amostras de solo foi demonstrado que as principais famílias bacterianas encontradas assemelham-se àquelas isoladas no ambiente clínico, como a Pseudomonales e a Burkholderiales, as quais, frequentemente, estão relacionadas a surtos de multiresistência aos antibióticos, indicando a transposição dos mecanismos de resistência. Estes resultados

corroboram com estudos anteriores que já haviam sugerido este paralelismo entre microrganismos do solo e patógenos clinicamente relevantes. Ainda mais curioso é o fato de microrganismos presentes na água e no solo apresentarem mecanismos de resistência ainda não detectados na clínica, como ocorre com o gênero *Streptomyces*, chamando atenção para a possibilidade destes genes migrarem do ambiente e passarem a ser responsáveis pelo desenvolvimento de resistência em patógenos humanos.

O aparecimento de resistência aos antibióticos tem evoluído muito rapidamente, e o meio ambiente parece estar intimamente relacionado à transmissão destes genes do ambiente para a clínica, sendo considerado um imenso reservatório de genes de resistência. Assim, o cuidado com meio ambiente é passo fundamental no processo de seleção de clones multiresistentes que podem chegar ao ambiente hospitalar. Além disso, o uso indiscriminado de antibióticos em terapias empíricas contribui para o aumento da resistência e deve, consequentemente, ser evitado pela população.

Referências Bibliográficas:

- ALEKSHUN, M. N.; LEVY, B. S. Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance. **Cell**. v. 128, p. 1037–1050, Mar. 2007.
- ALANIS, J. A. Resistance to Antibiotics: Are We in the Post-Antibiotic Era? **Archives of Medical Research**. v. 36, p. 697-705, 2005.
- ALONSO, A. ; SANCHEZ, P ; MARTINEZ, J. L. Environmental selection of antibiotic resistance genes. **Environmental Microbiology**. v. 3, p. 1 - 9, Jan. 2001.
- BAKER-AUSTIN, C. *et al.* Co-selection of antibiotic and metal resistance. **Trends in Microbiology**. v. 14, p. 176 - 182, Apr. 2006.
- BAQUERO, F.; MARTÍNEZ, J. L.; CANTÓN, R. Antibiotics and antibiotic resistance in water environments. **Current Opinion in Biotechnology**. v. 19, p. 260 - 265, Jun. 2008.
- BLASCO, M. D.; ESTEVE, C.; ALCAIDE, E. J. Multiresistant waterborne pathogens isolated from water reservoirs and cooling systems. **Journal Applied Microbiology**. v. 105, p. 469-475, Aug. 2008.
- CABELLO, F. C. Heavy use of prophylactic antibiotics in aquaculture: a growing problem for human and animal health and for the environment. **Environmental Microbiology**. v. 8, p. 1137–1144, Jul. 2006.
- CATTOIR, V. *et al.* Unexpected Occurrence of Plasmid-Mediated Quinolone Resistance Determinants in Environmental *Aeromonas* spp. **Emerging Infect Diseases**. v. 14, p. 231 – 237, Feb. 2008.
- CLARRIDGE, J. E. Impact of 16S rRNA Gene Sequence Analysis for Identification of Bacteria on Clinical Microbiology and Infectious Diseases. **Clinical Microbiology Reviews**. v. 17, n. 4, p. 840 – 862, Oct. 2004.
- DANTAS G. *et al.* Bacteria Subsisting on Antibiotics. **Science**. v. 320, p. 100 – 103, Apr. 2008.
- D’COSTA V. M. *et al.* Sampling the antibiotic resistome. **Science**. v. 311, p. 374 - 377, Jan. 2006.
- D’COSTA, V. M.; GRIFFITHS, E.; WRIGHT, G. D. Expanding the soil antibiotic resistome: exploring environmental diversity. **Current Opinion in Microbiology**. v. 10, p. 481 - 489, Oct. 2007.
- DAVIES, J. Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. **Science**. v. 264, p. 375 - 382, Apr. 1994.
- DE SOUZA, M. J. *et al.* Metal and antibiotic-resistance in psychotropic bacteria from Antarctic Marine waters. **Ecotoxicology**. v. 15, n. 4, p. 379 – 384, 2006.
- FINAN, T. M. *et al.* The complete sequence of the 1,683-kb pSymB megaplasmid from the N₂-fixing endosymbiont *Sinorhizobium meliloti*. **Proceedings of the National Academy Science of United States of America**. v. 98, p. 9889 - 9894, Aug. 2001.
- FISHER, J. F.; MEROUEH, S. O.; MOBASHERY, S. Bacterial resistance to β -lactam antibiotics: compelling opportunism, compelling opportunity. **Chemical Reviews**. v. 105, p. 395 - 424, Feb. 2005.

- GILMOUR, M. W. *et al.* The complete nucleotide sequence of the resistance plasmid R478: defining the backbone components of incompatibility group H conjugative plasmids through comparative genomics. **Plasmid**. v. 52, n. 3, p. 182 - 202, Nov. 2004.
- HALL, R. M.; COLLIS, C. M. Antibiotic resistance in Gram-negative bacteria: the role of gene cassettes and integrons. **Drug Resistance Updates**. v. 1, n.2, p. 109 - 119, 1998.
- HANDELSMAN, J. *et al.* Molecular biological access to the chemistry of unknown soil microbes: a new frontier for natural products. **Chemistry & Biology**. v. 5, p. 245 - 249, Oct. 1998.
- JORGENSEN, S. E.; HALLING-SORENSEN, B. Drugs in the environment. **Chemosphere**. v. 40, p. 691- 699, 2000.
- LI, J. W.; VEDERAS, J. C. Drug discovery and natural products: end of an era or an endless frontier? **Science**. v. 325, n. 5937, p. 161 - 165, 2009.
- LIVERMORE, D. M. Future directions with daptomycin. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. v. 62, n.3, p. 41- 49, 2008.
- MARSHALL, C. G. *et al.* Glycopeptide antibiotic resistance genes in glycopeptide-producing organisms. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 42, n.9, p. 2215 - 2220, Sep. 1998.
- MARTINEZ, J. L. Recent advances on antibiotic resistance genes. **Molecular Genetics of Marine Organisms**. v. 10, p. 13 – 32, 2003.
- MIRANDA, C. D.; CASTILLO, G. Resistance to antibiotic and heavy metals of motile aeromonads from Chilean freshwater. **Science Total Environmenta**. v. 224, p. 167, Dec. 1998.
- MUKHTAR, T. A. *et al.* Vgb from *Staphylococcus aureus* inactivates streptogramin B antibiotics by an elimination mechanism not hydrolysis. **Biochemistry**. v. 40, n.30, p. 8877 - 8886, Jul. 2001.
- O'DRISCOLL, *et al.* Sequence analysis of the lactococcal plasmid pNP40: a mobile replicon for coping with environmental hazards. **Journal of Bacteriology**, v. 188, n.18, p. 6629 - 6639, 2006.
- PEAK, N. *et al.* Abundance of six tetracycline resistance genes in wastewater lagoons at cattle feedlots with different antibiotic use strategies. **Environmental Microbiology**. v. 9, n.1, p. 143 – 151, Jan. 2007.
- PIDDOCK, L. J. Clinically relevant chromosomally encoded multidrug resistance efflux pumps in bacteria. **Clinical Microbiology Reviews**. v. 19, n.2, p. 382 - 402, Jan. 2006.
- POOLE, K.; SRIKUMAR, R. Multidrug efflux in *Pseudomonas aeruginosa*: components, mechanisms and clinical significance. **Current Topics in Medicinal Chemistry**. v.1, p. 59 - 71, 2001.
- RIESENFELD, C. S.; GOODMAN, R. M.; HANDELSMAN, J. Uncultured soil bacteria are a reservoir of new antibiotic resistance genes. **Journal Environmental Microbiology**. v. 6, n. 9, p. 981-989, 2004.
- SEOANE, A.; GARCIALOBO, J. M. Identification of a streptogramin A acetyltransferase gene in the chromosome of *Yersinia enterocolitica*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v. 44, n. 4, p. 905 - 909, Apr. 2000.
- STOVER, C. K. *et al.* Complete genome sequence of *Pseudomonas aeruginosa* PA01, an opportunistic pathogen. **Nature**. v. 406, n. 6799, p. 959 - 964, Aug. 2000.
- TOLEMAN, M. A.; BENNETT, P. M.; WALSH, T. R. ISCR elements: novel gene-capturing systems of the 21st century? **Microbiology and Molecular Biology Reviews**. v. 70, n. 2, p. 296 - 316, Jun. 2006.
- VOOTURI, S. K.; CHEUNG, C. M.; RYBAK, M. J.; FIRESTINE, S. M. Design, Synthesis, and Structure-Activity Relationships of Benzophenone-Based Tetraamides as Novel Antibacterial Agents. **Journal of Medical Chemistry**. v. 52, n. 16, p. 5020-5031, 2009.
- WALSH, C. Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance. **Nature**. v. 406, p. 775 - 781, Aug. 2000.