

GENES BACTERIANOS DE RESISTÊNCIA NO MEIO AMBIENTE

AUTORES

SERAFIM, Vilson Junior

Discente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

RUIZ, Leonardo Guizilini Plazas

Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos - UNILAGO

RESUMO

O surgimento e a disseminação de genes bacterianos de resistência no meio ambiente estão diretamente relacionados com o descarte incorreto de medicamentos oriundos de indústrias, agricultura e veterinária, embora atualmente existam várias opções terapêuticas antimicrobianas, também existem muitos mecanismos de transferência desses genes entre bactérias de mesma espécie ou entre bactérias de espécies diferentes e essa resistência torna ineficaz o tratamento com antimicrobianos. A água é um veículo importante que carrega esses genes por vários compartimentos ambientais. Desta maneira, estudos de identificação dos genes de resistência bacterianos no meio ambiente e sua relação com o descarte incorreto de medicamentos tornam-se essenciais para o desenvolvimento de medidas de contenção para o surgimento e a disseminação dos genes de resistência ambientais que potencialmente podem alcançar ambientes clínicos. Portanto, o descarte incorreto pode causar grande impacto ambiental, sendo que o ambiente aquático constitui meio adequado para os vários mecanismos de transferência da resistência entre microrganismos e para a disseminação destes genes de resistência. Os microrganismos que apresentam genes de resistência podem ser detectados em várias partes do mundo e se estes chegarem ao ambiente hospitalar, estes genes podem causar problemas graves

PALAVRAS - CHAVE

Genes de Resistência, Antimicrobianos, Descarte de Medicamentos e Meio Ambiente

1. INTRODUÇÃO

O surgimento e a disseminação da resistência bacteriana no meio ambiente relacionam-se diretamente com o manejo inadequado dos resíduos dos serviços de saúde e a utilização indiscriminada dos agentes antimicrobianos na veterinária e agricultura. A indústria farmacêutica apresenta papel relevante neste processo, uma vez que determina a geração de uma grande quantidade de resíduos oriundos da devolução e recolhimento de medicamentos do mercado, além do descarte dos fármacos não aprovados no controle de qualidade e das perdas do processo de produção (FALQUETO, 2010). A água, além de ser um meio de disseminação de microrganismos resistentes é também um veículo que carrega os genes que conferem essa resistência aos microrganismos e através dela esses genes são introduzidos em diferentes ecossistemas, alterando a microbiota ambiental (BAQUERO et al., 2008). O desenvolvimento da resistência está relacionado com o contato de microrganismos com baixas concentrações de antimicrobianos distribuídos no ambiente (JORGENSEN et al., 2000), evidenciando que a poluição industrial e o uso profilático de agentes antimicrobianos na veterinária e agricultura selecionam microrganismos resistentes a antimicrobianos (BAKER et al., 2006; CABELLO, 2006). Desta maneira, o contato de populações de microrganismos com antimicrobianos em doses insuficientes para eliminá-las favorece sua proliferação, a mutação e conseqüentemente a resistência dos seus indivíduos aos medicamentos (FONSECA, 2009). A relevância da detecção de genes de resistência presentes no meio ambiente se deve ao fato de muitos antimicrobianos serem obtidos através de microrganismos ambientais, o que demonstra que genes de resistência podem ter surgido de ambientes não-clínicos (ALONSO et al., 2001). Portanto, o meio ambiente pode constituir um grande reservatório dos genes de resistência (DANTAS, 2008) que estão amplamente distribuídos nos vários compartimentos ambientais e apresentam grande potencial de disseminação (PRUDEN, 2006). Deste modo, a avaliação da presença dos genes de resistência no meio ambiente pode demonstrar a importância do descarte correto de medicamentos, do uso racional dos agentes antimicrobianos e a necessidade de prevenir o surgimento e a disseminação da resistência bacteriana ambiental que potencialmente pode chegar aos patógenos humanos e aos ambientes hospitalares.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1 Farmacodinâmica antibacteriana

A parede celular bacteriana proporciona estabilidade mecânica a bactéria, é importante para o crescimento, manutenção e desenvolvimento destas e é formada por peptidoglicano que nada mais é do que filamentos unidimensionais de N-acetilglicosamina e ácido N-acetilmurâmico (GOODMAN e GILMAN, 2010) que são ligados transversalmente por enzimas chamadas transpeptidases formando o peptidoglicano maduro. Os antimicrobianos beta-lactâmicos se ligam as transpeptidases impedindo a síntese da parede celular causando a lise das bactérias (SILVEIRA et al., 2006).

Os medicamentos que atuam causando a inibição da síntese de proteínas atuam no sistema ribossomal bacteriano impedindo a síntese dos peptídeos. A tetracilina, por exemplo, se liga no sistema ribossomal 30s bacteriano e inibe o acesso do aminoacetil-tRNA ao local acceptor no complexo mRNA-ribossomo (GOODMAN e GILMAN, 2007). Já os macrolídeos, os anfenicóis e a clindamicina se ligam ao sistema ribossomal 50s bacteriano para inibir a síntese protéica (RANG et al., 2012).

Os medicamentos que agem alterando a replicação do DNA através da inibição da DNA Girase são as fluoroquinolonas (ALTE et al., 2012). Quando a DNA Girase é inibida, há uma síntese descontrolada de RNAm e proteínas, o que causa a morte das bactérias (ANVISA, 2007). Já as Sulfonamidas inibem da síntese de DNA por competir com o PABA pelo receptor, que é a enzima di-hidropteroatosintase (RANG et al., 2012) e o Trimetoprim atua se ligando à enzima diidrofolato-redutase para a inibir a síntese do ácido tetraidrofólico a partir da redução do ácido diidrofólico (GOODMAN e GILMAN 2007).

As Polimixinas interagem com moléculas de polissacarídeos presentes na membrana externa das bactérias gram negativas removendo elementos necessários para o equilíbrio destas moléculas e resultam no aumento da permeabilidade da membrana o que ocasiona a morte da bactéria (ANVISA, 2007).

2.2 Mecanismos de resistência bacteriana

Resistência bacteriana é a capacidade de um microrganismo em impedir um agente antimicrobiano específico de causar danos sobre ele e essa resistência torna ineficaz o tratamento de doenças infecciosas (WHO, 2012). Ela surge através de mutação (RANG et al., 2012) e se deve a alguns mecanismos como diminuição das proteínas localizadas na membrana externa diminuindo a permeabilidade, alteração do sítio de ligação do antimicrobiano, expressão das bombas de efluxo e produção de enzimas que degradam os antimicrobianos (ANVISA, 2007). A mutação espontânea é bem rara e ocorre um mutante a cada 10⁴ a 10¹⁰ divisões celulares e a adição, deleção ou substituição de um ou mais pares de bases à sequência de DNA faz com que mude o aminoácido produzido alterando a composição do peptídeo que será sintetizado. Ela pode ocorrer tanto na presença como na ausência de antimicrobianos, e o único papel deste é selecionar a população mutante favorecendo o seu crescimento (TAVARES, 1996).

A diminuição na síntese de porinas pode alterar a permeabilidade da membrana e impedir a entrada de antimicrobianos na célula bacteriana através desses canais. Essa mutação pode conferir às bactérias um reforço na resistência a antimicrobianos (RANG et al., 2012). As bactérias também podem adquirir genes que modificam o alvo principal do antimicrobiano inibindo sua ação. Algumas bactérias adquiriram o gene Mec A, que possibilita a produção de enzimas ligadoras de penicilina (PBP's) resistentes aos Beta-Lactâmicos que, enquanto algumas enzimas essenciais são degradadas estas continuam atuando na síntese da parede celular sem sofrer alteração (ANVISA, 2007). Já as bombas de efluxo nada mais são do que um conjunto de proteínas integradas a membrana celular que, antes do medicamento exercer sua ação, este é bombeado para fora da célula (PIDDOCK, 2006) e este é identificado como o principal mecanismo de resistência à várias classes de antimicrobianos (COLETTI et al., 2016). As bactérias também podem produzir enzimas que inativam estes fármacos. Estas enzimas podem causar hidrólise, como é o caso das B-lactamases, que inativam o anel B-lactâmico presente em penicilinas e cefalosporinas ou podem também causar transferência de grupamentos químicos (WHRITE, 2005).

2.3 A questão do Eros em Platão

Dentro da concepção platônica acerca da tripartição da alma Eros configura-se como algo relativamente bom, ele não se refere ao prazer e desejo carnal e sexual, e sim ao desejo do belo, aquele que parte da alma e não do corpo. Em contraponto, Platão por meio de Sócrates “não nega que o amor seja uma forma de loucura; nega em vez disso, que a loucura seja sempre um mal” (Trabattoni, 2010, p 158). O filósofo grego ainda desenvolve o impacto

benigno de Eros ao homem ao defender que: "(...) a beleza é a imagem humana que mais se aproxima da perfeição da ideia" (250c-e).

Acerca desse ponto Platão arremata que desejar quem lhe deseja é uma das melhores práticas que podemos exercer, desvaloriza, portanto, o desejo ao indivíduo que não retribuí esse sentimento. A reciprocidade dos desejos amorosos dos envolvidos permite uma dupla evolução, tais indivíduos praticam a lembrança da alma mutuamente. Em inversão a esse fenômeno, se uma pessoa deseja outra que não retribui seu sentimento ela só estará imersa no ódio e na tristeza, fatores prejudiciais à sua alma, nesse cenário deixar a loucura marcante da paixão exercer sua função trará o bem para a alma.

2.3. Mecanismos genéticos de disseminação da resistência

Diversos mecanismos estão envolvidos na transferência dos genes de resistência bacterianos. O material genético pode ser transferido entre microrganismos da mesma espécie (1% de frequência) ou de uma população para outra (TORTORA et al, 2012). Os processos básicos de transferência envolvem a transformação, conjugação e transdução (GOODMAN e GILMAN, 2007).

2.3.1. Conjugação

A conjugação é o único meio de transferência de DNA que ocorre através do contato direto entre bactérias e é causada por plasmídeos conjugativos, que nada mais são do que moléculas pequenas de DNA extracromossômico com formato circular que se replicam independentemente do DNA cromossomal. Possuem de 5 à 100 genes que não são importantes para a sobrevivência da bactéria em condições normais, são frequentemente encontrados em diversos tipos de bactérias, podem transportar genes que conferem ao microrganismo resistência à antimicrobianos através da produção de enzimas e podem ser transmitidos de um microrganismo para outro (TORTORA et al., 2012, CANDEIAS, 1991).

A célula doadora contém um plasmídeo F que codifica a formação de uma fímbria na sua superfície e algumas proteína que auxiliam no processo da transferência do DNA. Nesse processo a célula doadora F⁺ transfere a informação genética para a célula receptora F⁻ devido ao desenvolvimento de pares formados pela fímbria sexual (BARBOSA e TORRES, 1999). Os plasmídeos também podem conter alguns fragmentos chamados integrons, que são pequenas estruturas que auxiliam na a obtenção de genes de resistência aos antimicrobianos, principalmente em bactérias Gram-negativas (GOODMAN e GILMAN, 2010).

2.3.2. Transdução

Existem tipos de vírus capazes de infectar células bacterianas que são chamados de bacteriófagos ou fagos e são responsáveis pelo processo de transdução (TENOVER, 2006). Durante a reprodução dos bacteriófagos o seu DNA deve ser embrulhado dentro do capsídeo protéico e durante esse processo o DNA plasmidial ou cromossômico da bactéria pode ser incorporado e encapsulado junto ao DNA do fago, que ao infectar novas bactérias poderá transferir para elas os genes contidos no DNA capturado da bactéria anteriormente infectada (TORTORA et al., 2012)

2.3.3. Transformação

A transformação ocorre quando uma bactéria pega parte ou até mesmo todo o cromossomo de outra bactéria que libera seu material genético no meio após sofrer lise. É um mecanismo de pouca importância na transmissão de resistência pois na maioria das vezes ocorre entre bactérias da mesma espécie (FONSECA, 2009), porém esse evento pode ser limitado na presença de nucleases que degradam o DNA do meio. Além do mais, para que esse evento ocorra a bactéria receptora precisa estar no "estado de competência", ou seja, dependem de enzimas que auxiliam no processo de incorporação e processamento do DNA livre (BARBOSA e TORRES, 1999).

2.4. Genes de resistência bacterianos no ambiente

O crescimento populacional está diretamente relacionado com a contaminação ambiental, pois conforme a população cresce o descarte de esgoto, compostos químicos e medicamentos aumentam, afetando lagos, rios e ecossistemas costeiros (SALLOTO et al., 2012). A descarga de águas residuais e a eliminação de resíduos, principalmente agrícolas, são as principais fontes de antimicrobianos (DING e HE, 2010) e o crescimento da resistência bacteriana entre cepas encontradas em ambientes aquáticos contaminados pode ser um sinal do uso indiscriminado e incorreto de agentes antimicrobianos (SOUZA et al., 2000). Diversas fontes podem ser exploradas para o descobrimento de novos genes de resistência, mas o surgimento da Metagenômica facilitou imensamente, através da extração de DNA do meio ambiente, o acesso às espécies até então desconhecidas (HANDELSMAN et al., 1998) e o avanço de técnicas moleculares possibilitou a identificação bacteriana através do sequenciamento de DNA e do gene 16S rRNA que é universal em todas as bactérias (CLARRIDGE, 2004)

O aparecimento de bactérias resistentes a antimicrobianos encontradas nos ambientes aquáticos cresceu notavelmente (MIYAKE et al., 2003). Nos últimos 25 anos esses microrganismos foram encontrados em águas de rios e mares (SALLOTO et al., 2012) e também em estações de tratamento de esgoto (RIBEIRO, 2011). O isolamento de bactérias resistentes às Fluoroquinolonas e a identificação destes genes de resistência no ambiente aquático exemplifica a larga contaminação deste meio (PEAK et al., 2007). Vários estudos também são feitos para identificar genes de resistência em bactérias encontradas no solo (CAUMO et al., 2010) e alguns já tinham demonstrado a correlação entre genes de resistência presentes em microrganismos do solo e patógenos humanos (D'COSTA, 2007).

Na Lagoa Do Bispo, no Lago do Gambazinho e no Lago do Jacaré em Rio Doce - MG foram comparadas amostras de dois momentos distintos, um em 2003 e outro em 2005 e nos mesmos ambientes em períodos distintos foi encontrada uma prevalência de 97% de bactérias gram-negativas e 3% de gram-positivas, porém a quantidade de fenótipos resistentes encontrados foi maior no segundo período, demonstrando que a resistência bacteriana tem crescido nesses ambientes (PONTES et al., 2009). Nos rios e lagos da cidade de Araraquara-SP foi determinada uma prevalência de 50% de cepas multi-resistentes a uma grande quantidade de antimicrobianos, em especial à ampicilina e muitas cefalosporinas (FALCÃO et al., 2004). No Rio de Janeiro - RJ a resistência às Penicilinas em bactérias isoladas do ambiente aquático foi de 100% (SOUZA et al., 2000).

Na região do Alto do Rio Grande - MS, todas as bactérias isoladas da água de cultivo de peixes se mostraram resistentes aos antimicrobianos, mostrando índice de resistência de 42,6% (HIRSCH et al., 2006). Em Lavras - MG, foi encontrada uma taxa de 83% de resistência múltipla em bactérias isoladas da água de Tilápia, dos alimentos e do conteúdo intestinal dos peixes, mostrando resistência à eritromicina (24%) e ampicilina (23%) [LIMA et al., 2006].

Na cidade de Mwanza, localizada no continente africano, foram analisados peixes e amostras ambientais, sendo detectadas bactérias produtoras de Beta-lactamases de espectro estendido (ESBL). De 196 peixes

analisados, 13,3% continham bactérias fermentadoras de lactose que produzem ESBL enquanto que 53,4% das amostras ambientais coletadas da mesma área apresentavam microrganismos que também eram produtores de ESBL. O mapeamento do genoma demonstrou que 9 dos 11 isolados de peixes que foram analisados apresentavam o gene *bla*CTX-M-15, enquanto 12 das 13 amostras com isolados retirados do meio ambiente também apresentavam este mesmo gene que confere resistência às várias drogas antimicrobianas (MOREMI et al., 2016).

Isolados de *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium* provenientes de fontes agrárias (tanque séptico, lixo de aves, água de alto e baixo fluxo, solo/lama) apresentavam resistência antimicrobiana, determinando-se experimentalmente a transferência dos genes de resistência à Vancomicina entre estas espécies por meio da conjugação (CONWELL et al., 2017).

Na Irlanda e Reino Unido os efluentes da agricultura drenam fármacos para os sistemas aquáticos locais (EPA, 2012), propiciando o aumento na prevalência de *Enterococcus* resistentes. Deste modo, evidencia-se que as águas próximas a terras agrícolas podem ser um reservatório de *Enterococcus* resistentes a antibióticos e isso pode significar uma ameaça para a saúde humana (MANSON et al., 2010).

Amostras ambientais de solo, água de rios e fezes de raposa foram coletadas de florestas frias e subtropicais da Argentina para serem utilizadas em ensaios de recombinação. Cinco das 11 estirpes retiradas do meio ambiente foram encontradas em habitats longe de áreas urbanas (NARDELLI et al., 2012) e 7 dos 11 genes eram novos alelos ambientais que não haviam sido estudados anteriormente. A pesquisa dos genes int1 ambientais no GenBank em abril de 2015 foram identificados 36 alelos ambientais incluindo 26 espécies pertencentes a 16 gêneros de Proteobacteria e Actinobacteria isolados, mostrando a ampla distribuição de integrons de classe 1 (que apresentam o gene *qac*ΔE1 que codifica a resistência a compostos de quaternário de amônio) na natureza (CHAMOSA et al., 2017)

Na Índia Central foram estudados isolados de *E.coli* obtidos a partir de amostras de fezes de crianças de 1 a 3 anos, água potável obtida de suas respectivas residências, fontes comuns de água e águas residuais para analisar os genes de resistência codificados por plasmídeos. Foram encontrados 57% de bactérias produtoras de beta-lactamases de espectro estendido (ESBL) em humanos e 23% nos isolados ambientais. A co-resistência foi frequente para penicilinas, cefalosporinas e quinolonas, e os genes *bla* CTX-M-9 e *qnrS* foram os mais frequentes. A frequência e a co-resistência de genes de resistência são altos e similares em coliformes humanos e no ambiente (PUROHIT et al., 2017).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Demonstrar a detecção e disseminação dos genes bacterianos de resistência no meio ambiente e sua relação com o manuseio e descarte incorretos de medicamentos utilizados na prática clínica, veterinária e na agricultura.

3.2. Objetivos específicos

Determinar a importância da água no processo de transmissão e disseminação dos genes de resistência contidos no meio ambiente.

Demonstrar que o surgimento de novos genes de resistência pode ocorrer em ambientes não clínicos a partir do contato de microrganismos com antimicrobianos em concentrações insuficientes para eliminá-los.

Definir a relação entre os genes de resistência presentes em microrganismos encontrados no solo e na água com os genes presentes em patógenos humanos.

4. METODOLOGIA

Revisão bibliográfica, utilizando-se livros e artigos publicados nos sites de pesquisa Scielo, Google Acadêmico e Pubmed. As palavras-chave utilizadas foram: Genes de Resistência, Antimicrobianos, Descarte de Medicamentos e Meio Ambiente.

5. CONCLUSÃO

O descarte incorreto de medicamentos oriundos de esgoto industrial, do seu uso na agricultura e no cultivo de peixes pode causar grandes impactos ambientais e favorecer o surgimento e a disseminação de genes de resistência no meio ambiente, onde o meio aquático pode constituir uma importante via de disseminação entre os diferentes compartimentos ambientais.

Os genes de resistência encontrados em microrganismos presentes no solo e na água podem ser detectados em vários lugares do mundo e essa resistência pode ser transferida para patógenos humanos e esses genes podem ser carregados para os ambientes hospitalares causando sérios problemas.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AARESTRUP, F.M; MCNICHOLAS, P.M. Incidence of high-level evernimicin resistance in *Enterococcus faecium* among food animals and humans. **Antimicrob Agents Chemother**. v. 46, p.3088–3090, 2002.

AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Antimicrobianos - Base teórica e uso clínico. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/quinolonas2.htm. Acesso: 24 de fevereiro de 2017.

ALONSO, A.; SANCHEZ, P ; MARTINEZ, J.L. Environmental selection of antibiotic resistance genes. **Environmental Microbiology**. v. 3, p. 1 - 9, 2001.

ALTE, M.A.; THOMÉ, S.; ABREU, B.R.R.; LEHMANN, M.; DIHL, R.R. Avaliação da atividade tóxico-genética da enrofloxacin. **Revista de Iniciação Científica da ULBRA**, n.10, p.21-26, 2012.

BAKER, A.C.; WRIGHT, M.S.; STEPANAUSKAS, R.; McARTHUR, J.V.Co-selection of antibiotic and metal resistance. **Trends in Microbiology**. v.14, p. 176 - 182, 2006.

BAQUERO, F.; MARTÍNEZ, J.L.; CANTÓN, R. Antibiotics and antibiotic resistance in water environments. **Current Opinion in Biotechnology**. v. 19, p. 260 - 265, 2008.

BARBOSA, H.R.; TORRES, B.B. **Microbiologia Básica**. 1ed, São Paulo, Atheneu, 1999.

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, 2006.

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, 2004.

CANDEIAS, J.A.N. Engenharia Genética. **Revista de Saúde Pública**, vol.25 no.1 São Paulo, p. 3-10, 1991.

CAUMO, K.; DUARTE, M.; CARGNIN, S.T.; RIBEIRO, V.B.; TASCA, T.; MACEDO, A.J. Resistência bacteriana no meio ambiente e implicações na clínica hospitalar. **Revista Liberato**. Novo Hamburgo, v.11, n. 16, p. 183-190, 2010.

CHAMOSA, L.S; ALVARES, V.E; NARDELLI, M; QUIROGA, M.P; CASSINI, M.H; CENTRÓN, D. A Transferência genética de resistência antimicrobiana lateral é ativa em ambiente aberto. **Scientific Reports**, v.7, 2017.

COLETTI, T.M.S.F.; ALMEIDA, A.M.F.; MIRANDA, E.T.; FONTANA, C.R. Efeito da terapia fotodinâmica em biofilme de *Candida* sob inibição de bomba de efluxo. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 37, p. 189, 2016.

CONWELL, M; DANIELS, V; NOUGHTON, P.J; DOOLEY, J.S.G. Interspecies transfer of vancomycin, erythromycin and tetracycline resistance among *Enterococcus* species recovered from agrarian sources. **BMC Microbiology**, v. 1, p. 17-19, 2017.

DANTAS G.; SOMMER, M.O.A.; OLUWASEGUN, R.D.; CHURCH, G.M. Bacteria Subsisting on Antibiotics. **Science**. v. 320, p. 100 – 103, 2008.

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, 2007.

DING, C; HE, J. Effect of antibiotics in the environment on microbial populations. [Appl Microbiol Biotechnol](#). V.87, P. 925-41, 2010.

EPA. Integrated water quality report Monaghan and Louth: Antimicrobials in agriculture and the environment: reducing unnecessary use and waste, 2012. http://www.epa.ie/pubs/reports/water/waterqua/iwqmolou/WQ_2012_Monaghan_Louth.pdf. Acesso: 20 June 2016.

FALCÃO, J. P; BROCCHI, M; MÓDERA, J.L.P; ACRANI, G.O; CORRÊA, E.F; FALCÃO, D.P. Virulence characteristics and epidemiology of *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia* other than *Y. pseudotuberculosis* and *Y. pestis* isolated from water and sewage. **Journal of applied microbiology**, v. 96, n. 6, p. 1230–6, jan. 2004.

FALQUETO E.; KLINGERMAN, DC.; ASSUMPÇÃO, R.F. Como realizar o correto descarte e resíduos de medicamentos? **Ciência Saúde Coletiva**, v.15(2), p.3283-3293, 2010.

FONSECA, A.L. **Antibióticos na clínica diária**. 7ª ed. Rio de Janeiro: EPUB, 2009.

- GOODMAN, L.S.; GILMAN, A. As **bases farmacológicas da Terapêutica**. 11.ed. 2007.
- GOODMAN, L.S.; GILMAN, A. **As bases farmacológicas da Terapêutica**. 12.ed. 2010.
- HANDELSMAN, J.; RANDON, M.R.; BRADY, S.F.; CLARDY, J.; GOODMAN, R.M. Molecular biological access to the chemistry of unknown soil microbes: a new frontier for natural products. **Chemistry & Biology**. v. 5, p. 245 - 249,1998..
- JORGENSEN, S.E.; HALLING ,O.B. Drugs in the environment. **Chemosphere**. v. 40, p.691- 699, 2000.
- LIMA, R. M. S; FIGUEIREDO, H.C.P; FARIA, F.C; PICOLLI, R.H; BUENO, J.S.S.F; LOGATO, P.V.R.. Resistência a antimicrobianos de ambiente de criação e filés de tilápias do nilo (*Oreochromis niloticus*). **Ciência Agrotecnica**, v. 30, n. 1, p. 126–132, 2006.
- MANSON, J.M; HANCOCK, L.E; GILMORE, M.S. Mechanism of chromosomal transfer of *Enterococcus faecalis* pathogenicity island, capsule, antimicrobial resistance, and other traits. **Proc Natl Acad Sci U S A**. v. 107, p. 12269–12274, 2010.
- MIYAKE, D.; KASAHARA, Y.; MORISAKI, H. Distribution and Characterization of Antibiotic Resistant Bacteria in the Sediment of Southern Basin of Lake Biwa. **Microbes and Environments**, v. 18, n. 1, p. 24–31, 2003.
- MOREMI, N; MUSHI, M.F; FIDELIS, M; CHALYA, P; MIRAMBO, M; MSHANA, S.E. Predominance of multi-resistant gram-negative bacteria colonizing chronic lower limb ulcers (CLLUs) at Bugando Medical Center. **BMC Res. Notes** V. 7, P-211, 2014.Class 1 Integrons in Environments with Different Degrees of Urbanization. **PloS One**, v. 12 p.9-17, 2012.
- NIJTEN, R. Antibiotic resistance of enterobacteriaceae isolated from the fecal flora of fattening pigs. **Vet. Quart.**, v. 15, n. 4, p. 152-157,1993.
- PEAK, N.; KNAPP, C.W.; YANG, R.K.; HANFELT, M.M.; SMITH, M.S.; AGA, D.S.; GRAHAM, D.W. 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, 2007.
- PIDDOCK, L.J.V. Clinically relevant chromosomally encoded multidrug resistance efflux pumps in bacterial. **Clinical Microbiology Reviews**, v.19 p.382-402, 2006.
- PONTES, D. S.; PINHEIROS, F.; A.; BITTENCOURT, C.I.L; GUEDES, R.L.M; CURSINO, L; BARBOSA, F; SANTOS, F.R; SOUZA, E.C; NASCIMENTO, A.M.A. Multiple antimicrobial resistance of gram-negative bacteria from natural oligotrophic lakes under distinct anthropogenic influence in a tropical region. **Microbial ecology**, v. 58, n. 4, p. 762–772, nov. 2009.
- PRUDEN, A.; PEI, R.; STORTEBOOM, H.; CARLSON, K.H. Antibiotic resistance genes (ARG) as emerging contaminants: Studies in northern Colorado. **Environ. Sci. Technol.** v.1;40 n. 23, p. 7445-7450, 2006.
- PUROHIT, M.R.; CHANDRAN, S.; SHAH, H.; DIWAN, V.; TAMHANKAR, A.J.; LUNDBORG, C.S. Resistência a antibióticos em uma comunidade rural indiana: um estudo de observação "One-Health" sobre coliformes comensais de seres humanos, animais e água. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. v.14, p.386-399, 2017.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J.; HENDERSON, G. **Farmacologia**. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

SILVEIRA, G.P.; NOME, F.; GESSER, J.C.; SÁ, M.M.; TERENCE, H. Estratégias utilizadas no combate à resistência bacteriana. **Química Nova**, v. 29, n. 4, p. 844-855, 2006.

RIBEIRO, R. V. Avaliação de sistema de cultivo integrado, a partir da reciclagem de águas residuais submetidas a tratamento primário: pesquisa de espécies dos gêneros Salmonella, Shigella, Vibrio e Aeromonas. 2011. . 93f. Tese (Doutorado em Microbiologia) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2011.

SALLOTO, G. R. B; CARDOSO, A.M; COUTINHO, F.H; PINTO, L.H; VIEIRA, R.P; CHAIA, C; LIMA, J.L; ALBANO, R.M; MARTINS, O.B; CLEMENTINO, M.M. Pollution impacts on bacterioplankton diversity in a tropical urban coastal lagoon system. **PloS one**, v. 7, n. 11, p. e51175, jan. 2012.

SOUZA, W.G.S; AVELAR, K.E.S; ANTUNES, L.C.M; LOBO, L.A; DOMINGUES, R.M.C.P; FERREIRA, M.C.S. Resistance profile of Bacteroides fragilis isolated in Brazil. Do they shelter the cfiA gene? **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 45, n. 4, p. 475– 81, abr. 2000.

TAVARES, W. **Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Antiinfeciosos**. 2ª ed. São Paulo: Atheneu.1996.

TENOVER, F.C. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. **The American Journal of Medicine**, Nova Iorque, v.119, p.3-10, 2006.

TORTORA, G.J.; FUNKE, B.R.; CASE, C.L. in:**Microbiologia**. 10.ed. Porto Alegre, Artmed, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). 10 Facts on Antimicrobial resistance 2012. Disponível em: http://www.who.int/features/factfiles/antimicrobial_resistance/facts/en/index.html. Acesso: 05 de março de 2017.

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