

ANTIBACTERIANOS: PRINCIPAIS CLASSES, MECANISMOS DE AÇÃO E RESISTÊNCIA

Antibacterial: main classes, mechanisms of action and resistance

Hadison Santos Nogueira¹

Alessandra Rejane Ericsson de Oliveira Xavier²

Mauro Aparecido de Sousa Xavier²

Adriana Amaral Carvalho³

Gabriel Ataíde Monção⁴

Nair Amelia Prates Barreto⁵

Resumo: entender o mecanismo de ação dos fármacos antimicrobianos e compreender os mecanismos pelos quais as bactérias conseguem resistir ao ataque destes fármacos é essencial para o desenvolvimento de meios para potencializar a eficácia e mimetizar o desenvolvimento da resistência bacteriana. O objetivo deste trabalho foi realizar revisão sobre os principais mecanismos de ação dos agentes antibacterianos e mecanismos de resistência das bactérias a essas drogas. Para tal, fontes primárias e secundárias de dados nacionais e internacionais foram consultadas. Os mecanismos de ação das principais drogas antibacterianas foram explorados e exemplificados, bem como mecanismos de resistência bacteriana. A antibioticoterapia como tratamento de infecções bacterianas está cada vez mais ineficiente em decorrência da emergência de bactérias resistentes a múltiplos fármacos. Há, portanto, a necessidade global de descobertas de novas drogas para o tratamento de infecções bacterianas.

Palavras-chave: Antibacterianos; Resistência; Genes.

1 Graduação em Biomedicina pelo Instituto de Ciências da Saúde - ICS.

2 Doutorado em Ciências Biológicas (Biologia Molecular) pela Universidade de Brasília - UnB.

3 Mestrado em Biotecnologia Industrial pela Universidade Estadual de Montes Claros - UNIMONTES.

4 Acadêmico de Medicina na Universidade Estadual de Montes Claros - UNIMONTES.

5 Mestranda Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP.

Abstract: understanding the mechanism of action of antimicrobial drugs and to understand the mechanisms by which bacteria can resist the attack of these drugs is essential to the development of means to enhance the effectiveness and mimic the development of bacterial resistance. The aim of this study was to review the main mechanisms of action of antibacterial agents and mechanisms of resistance of bacteria to these drugs. To this end primary and secondary data sources, national and international have been consulted. The mechanisms of action of the main antibacterial drugs were explored and exemplified, and also bacterial resistance mechanisms. Antibiotic therapy as treatment of bacterial infections is becoming increasingly ineffective due to the emergence of multiple drug resistant bacteria. Therefore, there is a global need for new drug discovery for the treatment of bacterial infections.

Keywords: Antibacterial; Resistance; Genes.

INTRODUÇÃO

Ao longo da história, têm-se batalhas contínuas entre os humanos e uma quantidade imensurável de micro-organismos que causam infecções e doenças, resultando em altos índices de mortalidade. A partir do século XX, com a descoberta da penicilina por Alexander Fleming, os grandes avanços no desenvolvimento de medicamentos antibacterianos favoreceram os seres humanos nesta guerra. No entanto, a euforia sobre a potencial conquista, perante as doenças infecciosas, foi de curta duração. Quase tão logo drogas antibacterianas foram implantadas, as bactérias responderam, manifestando várias formas de resistência^{1,2}.

De acordo com os princípios da teoria de Darwin, os organismos mais bem adaptados ao meio têm maiores chances de sobrevivência do que os menos adaptados, deixando um número maior de descendentes³. Deste modo, em um ambiente com variedade de micro-organismos, saturados ou repetidamente expostos a antibióticos, ocorre a inevitável seleção de micro-organismos resistentes e, com o uso destes fármacos, maior é o nível e a complexidade dos mecanismos de resistência exibido pelas bactérias⁴.

Os micro-organismos multidroga-resistentes estão frequentemente associados às infecções relacionadas à assistência a saúde (IRAS) e sua incidência vem aumentando de modo acentuado em todo o mundo. O número crescente de micro-organismos, resistentes a antibióticos de amplo espectro de ação, tem desencadeado IRAS de difícil tratamento e, conseqüentemente, resultado no aumento na mortalidade, na morbidade, no tempo de internação e nos custos com o tratamento dos pacientes^{5,6}.

A resistência aos antimicrobianos tem

causado grande impacto clínico e econômico aos sistemas de saúde, gerando um custo adicional de 10 a 40 mil dólares por paciente infectado com cepas multidrogas-resistentes. Se esse cenário não mudar, estima-se um impacto econômico de USD 2,9 trilhões e mais de 10 milhões de mortes anuais em todo o mundo em 2050. Deste modo, a humanidade está a caminho da era pós-antibiótico, na qual o desenvolvimento de novas drogas torna-se essencial para evitarmos esse desfecho^{7,8}.

A resistência aos antibióticos é considerada uma das maiores ameaças globais à saúde pública, e, compreender os mecanismos pelos quais as bactérias conseguem resistir ao ataque destes fármacos, é essencial para o desenvolvimento de meios para potencializar a eficácia e mimetizar o desenvolvimento da resistência^{2,7}. O objetivo deste trabalho foi realizar revisão de literatura sobre as diferentes classes, modos de ação dos agentes antibacterianos e principais mecanismos de resistência a eles.

METODOLOGIA

O presente trabalho de revisão é produto de pesquisa bibliográfica, qualitativa e exploratória dos dados obtidos em livros e bases de dados eletrônicas nacionais e internacionais como Scielo, Science Direct e Pubmed, publicados entre 2005 e 2016. Para tal estudo, foram utilizados os seguintes descritores em português e em inglês: antibiotics (antibióticos), antibiotic resistance (resistência a antibióticos), resistance gene (genes de resistência), antimicrobial drug resistance mechanisms (mecanismos de resistência a drogas antimicrobianas). Os critérios de seleção foram aqueles que atenderam aos objetivos da pesquisa no período, acima mencionado. Foram excluídos artigos sem

disponibilidade integral do conteúdo e artigos duplicados.

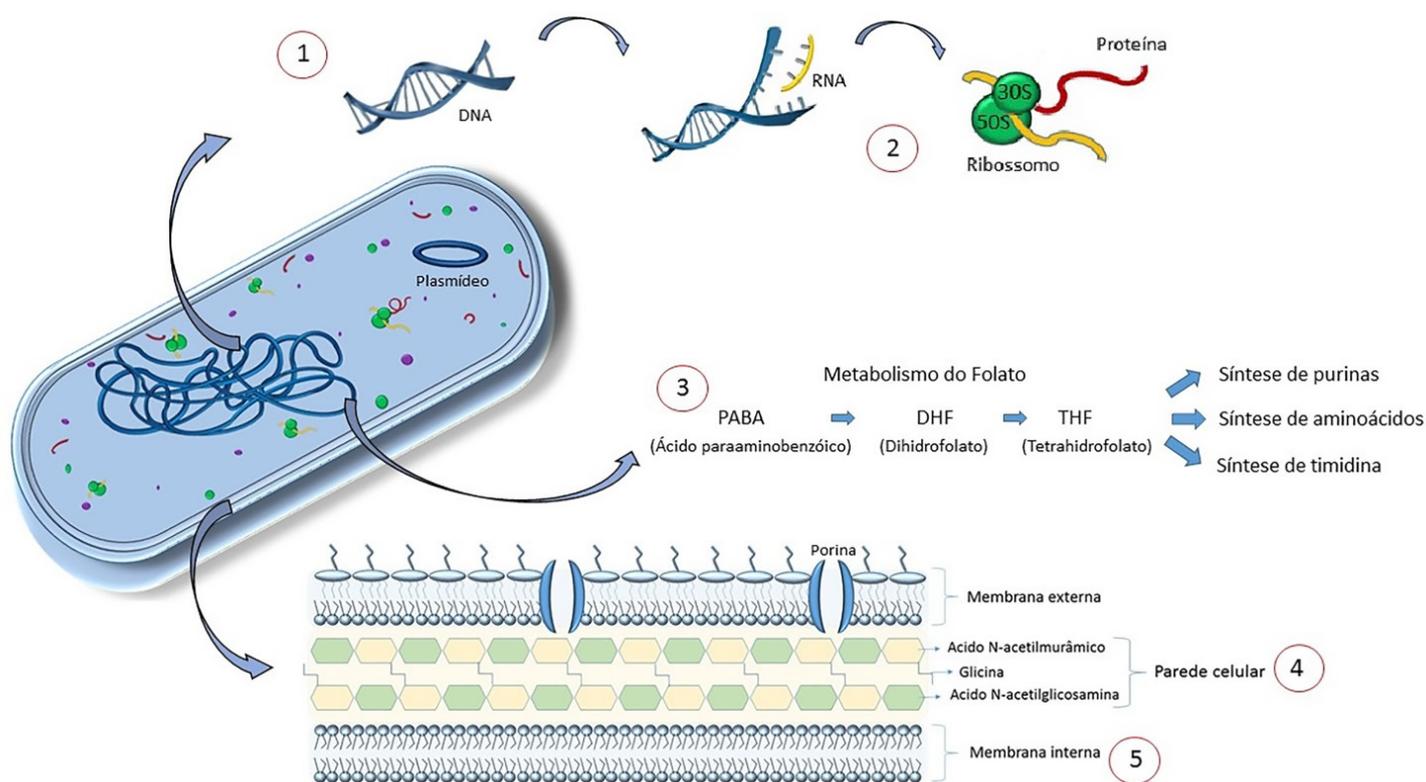
DISCUSSÃO

Estrutura e mecanismos de ação das principais drogas antibacterianas

As drogas antimicrobianas podem ser classificadas como bactericidas ou bacteriostáticas. Enquanto os fármacos bactericidas atuam, eliminando o micro-organismo diretamente, os bacteriostáticos inibem o crescimento e a multiplicação

bacteriana, possibilitando que as defesas imunológicas do hospedeiro eliminem os patógenos^{9,12}.

Os agentes antimicrobianos, utilizados para o tratamento de infecções bacterianas, podem ser classificados, também, de acordo com o principal mecanismo de ação. Existem cinco principais modos de atuação: 1) inibição da síntese da parede celular; 2) inibição da síntese de proteínas; 3) desestabilização da membrana da célula bacteriana; 4) interferência na síntese de ácido nucleico; 5) inibição da síntese de folato; (Figura 1)^{9,10}.



1	Fármacos que interferem na estrutura e função do DNA	<ul style="list-style-type: none"> Quinolonas (DNA girase) Rifamicinas (RNA polimerase) 	3	Fármacos que interferem no metabolismo do folato	<ul style="list-style-type: none"> Sulfonamidas Trimetoprima
2	Fármacos que interferem na síntese proteica	<ul style="list-style-type: none"> Inibidores de 30S <ul style="list-style-type: none"> Aminoglicosídeos Tetraciclina Inibidores de 50S <ul style="list-style-type: none"> Anfenicóis Macrolídeos Lincosamidas Oxazolidinonas 	4	Fármacos que interferem na constituição da parede celular	<ul style="list-style-type: none"> β-lactâmicos
			5	Fármacos que interferem na estabilidade da membrana celular	<ul style="list-style-type: none"> Polimixinas

Figura 1 - Mecanismos de ação das principais drogas antimicrobianas.

Fonte: Elaborada pelos autores

Inibidores da síntese da parede celular bacteriana

A parede celular bacteriana consiste na rede de polímeros, denominados peptídeoglicanos. Os peptídeoglicanos são constituídos por cadeias de glicanos que são formados por filamentos lineares de dois aminoácidos (*N*-acetilglicosamina e ácido *N*-acetilmurâmico). Estes glicanos, por sua vez, são unidos por intermédio de ligações cruzadas de cadeias peptídicas. A parede celular de peptídeoglicanos exerce importante papel na proteção da delicada membrana plasmática, resguardando a célula das adversidades provenientes do meio externo^{9,12}.

Os β -lactâmicos constituem a principal classe de fármacos que agem inibindo a síntese da parede celular, sendo estes os antimicrobianos mais utilizados na prática clínica. Esta classe de medicamentos é constituída por: penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e monobactâmicos, que possuem em comum no seu núcleo estrutural, o anel β -lactâmico, o qual lhe confere atividade bactericida^{9-11,13}.

Inibidores da Síntese Proteica Bacteriana

Os inibidores da síntese proteica exercem efeito atuando sobre os ribossomos bacterianos. O ribossomo bacteriano consiste de duas subunidades 50S e 30S, ao passo que os ribossomos dos mamíferos são formados pelas subunidades 60S e 40S. Essa diferença confere a base para a seletividade destes fármacos na inibição da síntese proteica^{1,12,14}. Contudo, os ribossomos das mitocôndrias dos eucariotos se assemelham estruturalmente aos das células bacterianas, e, portanto, o uso destes antimicrobianos em concentrações elevadas, pode interferir na síntese proteica mitocondrial do hospedeiro⁹. Essa classe de fármacos tem como representantes os aminoglicosídeos, tetraciclina, anfenicóis, macrolídeos, lincosamidas e oxazolidinonas^{10,11}.

Antibacterianos desestabilizadores da membrana citoplasmática bacteriana

As polimixinas são os principais fármacos que atuam desestabilizando a membrana citoplasmática. Constituem o grupo de antibióticos que são utilizados na prática clínica nas formas de polimixina B (produzida pelo *Bacillus polymyxa*) e (produzida pelo *Bacillus colistinus*). Essa última, também, conhecida como colistina⁹. As polimixinas são moléculas anfipáticas tensoativas, constituídas por uma cadeia lateral de ácidos graxos, ligada a um anel peptídeo policatiônico, composta de oito a dez aminoácidos que interagem com os lipopolissacarídeos (LPS) da membrana da célula bacteriana. Os antimicrobianos, dessa classe, agem sobre estas membranas removendo moléculas de cálcio e magnésio que estabilizam a membrana. Deste modo, essa desestabilização, provocada pelas polimixinas, promove o aumento da permeabilidade e liberação dos componentes celulares, levando a morte celular bacteriana¹⁵⁻¹⁷.

Antibacterianos que interferem na síntese de DNA

Para que ocorra a replicação do DNA bacteriano, os filamentos individuais do DNA de dupla-hélice devem ser separados de modo a permitir que a atuação da DNA-polimerase ocorra. A partir da atuação da DNA-helicase, que separa os filamentos individuais da dupla fita de DNA, ocorre a formação de superespirais positivas no DNA em frente à forquilha de replicação e que, se não interrompida, impede a continuidade do processo. Para resolver esse problema da super-espiralização, a enzima DNA-girase realiza a introdução de superespirais negativas no DNA bacteriano possibilitando a continuidade da replicação^{12,18}.

Outra enzima essencial ao processo de replicação do DNA bacteriano é a enzima topoisomerase IV, cuja principal função consiste na separação das moléculas-filhas de DNA interligadas, produtos da finalização de uma etapa do processo de repli-

cação do DNA, a fim de permitir sua segregação em células-filhas¹². As quinolonas e fluoroquinolonas representam uma classe de fármacos sintéticos, quimicamente semelhantes, que interferem na síntese dos ácidos nucleicos ao inibirem a enzimas DNA-girase e a topoisomerase IV bacterianas^{9,18}.

Antibacterianos que interferem na formação do folato

Diversas espécies de bactérias necessitam sintetizar folatos, uma vez que são impermeáveis a estes compostos, e, portanto, não conseguem captá-los do meio externo. Derivados dos folatos desempenham a função de cofatores essenciais às enzimas, que atuam na síntese de purinas, pirimidinas, aminoácidos e timidinas^{9,11}.

As sulfonamidas constituem a classe de antimicrobianos que atuam inibindo a síntese de folato. Estes fármacos impedem a síntese de ácido di-hidrofólico, um pré-folato formado a partir do ácido p-aminobenzoico (PABA) e precursores pteridina. As sulfonamidas atuam como análogos do PABA, competindo com este substrato pela enzima di-hidropteroatosintetase e, desse modo, atuam como bacteriostáticos. Já a trimetoprima é um antimicrobiano que atua como inibidor da di-hidrofolato redutase bacteriana, enzima que catalisa a conversão do ácido di-hidrofólico em ácido tetra-hidrofólico, atuando também como um fármaco bacteriostático^{19,20}.

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA

A resistência bacteriana aos antibióticos consiste em séries de mecanismos de adaptação que permitem ao micro-organismo resistir aos

efeitos nocivos ou letais dos fármacos aos quais estão sendo expostos¹³. A resistência pode ser intrínseca ao micro-organismo ou adquirida através do compartilhamento dos genes, que dão a bactéria receptora mecanismos que lhe confere resistência ao antimicrobiano¹.

A emergência e disseminação de inúmeros micro-organismos resistentes resultam da combinação de múltiplos fatores, tais como: mutações dos genes de resistência, que aumentam o espectro de atividade; troca de informações genéticas nas quais os genes de resistência são transferidos para novos micro-organismos; pressão seletiva exercida pelas condições do meio, que favorece a emergência e disseminação de micro-organismos resistentes; proliferação e disseminação de clones multirresistentes, as quais podem ocorrer no nível global^{4,21}.

Existem diversos mecanismos que conferem às bactérias resistência aos antimicrobianos, como: a) enzimas que destroem ou modificam a estrutura química do agente antibacteriano, antes que possa ter efeito; b) bombas de efluxo, levando a extrusão do agente antibacteriano; c) alteração na estrutura das paredes ou membranas celulares bacterianas, modificando o local de ligação do agente antimicrobiano; d) mutações que limitam o acesso de agentes antimicrobianos ao local alvo (Figura 2)^{1,21}.

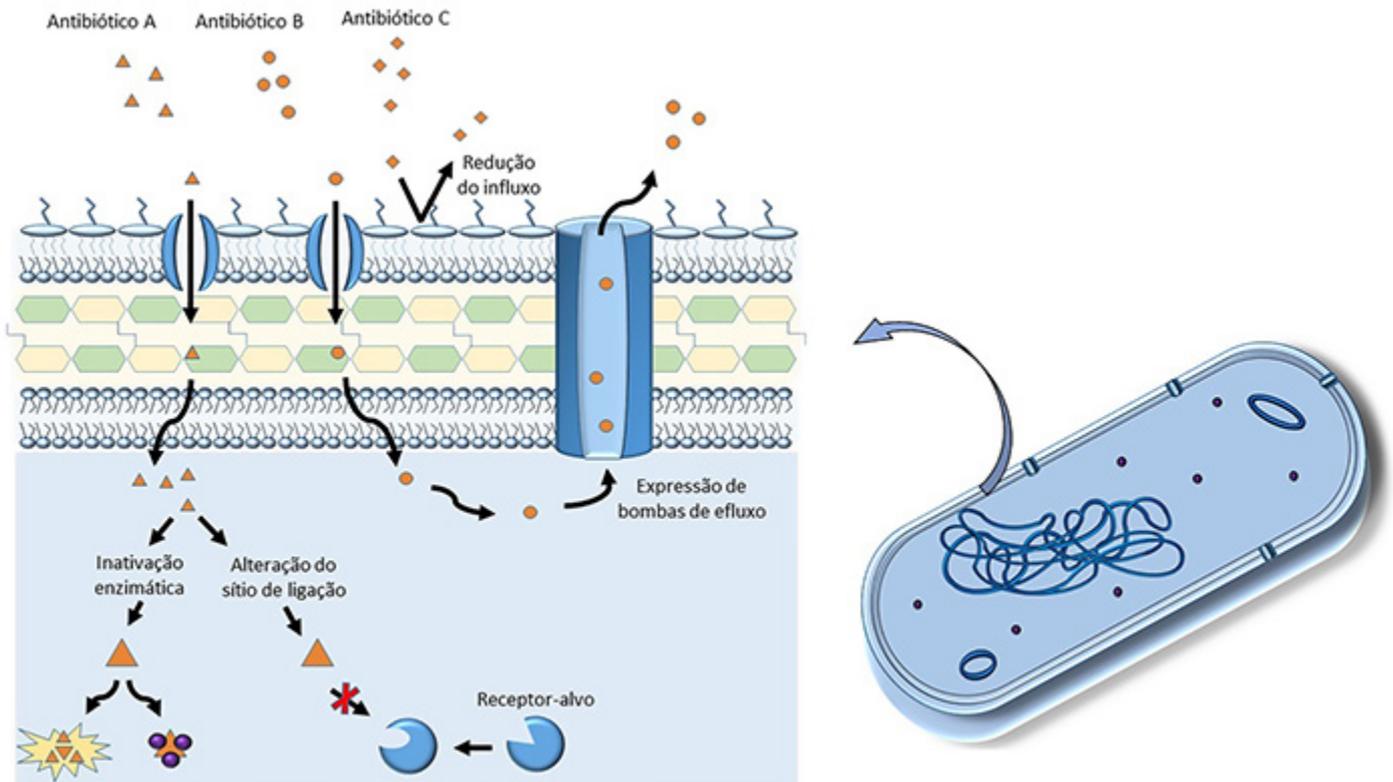


Figura 2 - Mecanismos de Resistência aos Antimicrobianos.

Fonte: Elaborada pelos autores

Inativação enzimática do antibiótico

A resistência bacteriana aos antibióticos, decorrente da produção de enzimas, foi um dos primeiros mecanismos de resistência a serem descritos na literatura. As enzimas, que atuam inibindo a ação das drogas antibacterianas, podem ser divididas em duas classes: 1) as que degradam os antibióticos, como as β -lactamases; 2) as que modificam a estrutura química de modo que comprometa a sua ação^{13,22}.

A produção de β -lactamases constitui o principal mecanismo de resistência das bactérias Gram-negativas aos antibióticos β -lactâmicos. Estas provêm resistência aos antibióticos ao clivarem a estrutura em anel dos β -lactâmicos, desativando, assim, a propriedade antibacteriana da molécula. Dentre todas as β -lactamases, as carbapenemases representam a família mais versátil, com uma amplitude de espectro inigualável, sendo capazes de hidrolisar penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos e carbapenêmicos^{22,23}. Tornaram-

se, atualmente, uma preocupação crescente para a saúde global, devido a sua associação com resistência aos antibióticos β -lactâmicos e a outras classes de antibióticos como os aminoglicosídeos e fluoroquinolonas²⁴.

A maioria dos genes que expressam as β -lactamases está localizada em plasmídeos e transposons, no qual facilitam o compartilhamento dos mecanismos de resistência para outras bactérias. Alguns desses genes, que antes estavam inseridos no cromossomo bacteriano, passaram a serem encontrados em elementos genéticos móveis, como o caso dos genes que expressam as Metallo- β -Lactamases (M β L)^{25,26}.

Dentre as M β L, a New Delhi Metallo- β -Lactamase possui atividade contra todos os β -lactâmicos, embora menos efetiva sobre o monobactâmico aztreonam. Os genes que codificam estas enzimas, o *bla*NMD-1, quando presentes em espécies como *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae*, aumentam

consideravelmente as taxas de óbitos em infecções nosocomiais^{24,26}.

As enzimas que inativam os antibióticos, modificando a estrutura química, atuam adicionando grupos químicos em locais vulneráveis da molécula do fármaco. Os aminoglicosídeos são fármacos particularmente susceptíveis as modificações enzimáticas, por serem formados de grandes moléculas com diversos grupos hidroxilo e amida expostos. Estes grupos, através da ação enzimática, podem sofrer processos de fosforilação, acetilação ou adenilação, inativando, assim, a ação do antimicrobiano^{21,27}.

Extrusão do antibiótico

As bombas de efluxo são proteínas presentes na membrana bacteriana que atuam expulsando, do meio intracelular, substâncias nocivas à bactéria. As bombas de efluxo podem ser específicas a determinados substratos, como a Tet, que expulsa seletivamente as tetraciclinas ou podem atuar sobre uma gama de substratos estruturalmente diferentes, sendo estas conhecidas como bombas de resistência a múltiplos fármacos (MDR)^{28,29}.

As bombas, geralmente, encontram-se associadas a outros mecanismos de resistência, mas quando ocorre a superexpressão ou expressão simultânea de diversas bombas de efluxo, elas contribuem significativamente na resistência aos antimicrobianos. Estas bombas, também, podem sofrer mutações que confere maior eficiência na extrusão de substâncias tóxicas à célula bacteriana²⁸⁻³⁰.

As bombas de efluxo são agrupadas em cinco famílias de proteínas distintas: ABC (ATP binding cassette), MATE (multidrug and toxic compound extrusion), SMR (small multidrug resistance), MFS (major facilitator superfamily) e a RND (resistance-nodulation-division)^{30,31}. As

famílias MATE, SMR, MFS e RND impulsionam as substâncias tóxicas para fora da célula, utilizando a força motriz proveniente de prótons e íons de sódio, em um mecanismo de transporte ativo secundário, através do sistema de antiporte. Já a família ABC, realiza o efluxo através da hidrólise de ATP^{28,29}.

A família RND são exemplos de bombas MDR que têm a capacidade de extrusão de diferentes classes de fármacos. Na *A. baumannii*, por exemplo, existem três sistemas da família RND, clinicamente relevantes: AdeABC, AdeFGH e AdeIJK. Esses sistemas, quanto superexpressos, conferem, por exemplo, um fenótipo de multirresistência, sendo o AdeABC e AdeFGH um sistema de resistência adquirida. Esses sistemas são constituídos por um complexo de proteínas tripartido formado por proteínas transmembrana, transportador e proteína de membrana externa, componentes peculiares à família RND^{31,32}.

O sistema AdeABC, identificado em cepas multirresistentes de *A. baumannii*, é codificado por um operon, constituído pelos genes *adeA*, *adeB* e *adeC* e é o responsável pela redução da suscetibilidade para um amplo espectro de drogas antimicrobinas, como os aminoglicosídeos, tetraciclinas, β-lactâmicos, fluoroquinolonas e trimetoprima.^{29,31,32}

Existem diversos genes que controlam a transcrição das bombas de efluxo. Estes podem ser reguladores locais, os quais são codificados juntamente com as bombas de efluxo ou por reguladores globais, que estão associados a outras funções biológicas dentro da célula bacteriana. Estas máquinas moleculares de extrusão são notáveis em suas funções e entender os mecanismos que regulam a sua expressão é especialmente importante para o desenvolvimento de moléculas inibitórias, que possam impedir o efluxo dos antimicrobianos^{21,30}.

Mudança no sítio de ligação do antibiótico

Os antimicrobianos, em sua maioria, possuem alta afinidade e especificidade aos seus sítios de ligação na célula bacteriana, fato essencial para atingir o efeito desejado. Alterações na estrutura alvo dos antimicrobianos afetam a eficácia do fármaco, mas, ainda, permitem que essa estrutura, mesmo modificada, continue atuando em suas funções. Pequenas mutações pontuais nos genes, que modificam a estrutura alvo, podem ser suficientes para gerar resistência ao antimicrobiano^{21,33}.

Além das mutações pontuais, a incorporação de DNA de outras bactérias, por transformação, resulta na formação de genes “mosaicos”, cuja expressão da estrutura pode está alterada, mas sem afetar sua função. Entretanto, genes mosaicos podem alterar a estrutura alvo o suficiente para que ocorra resistência ao antimicrobiano^{27,33}.

A modificação da estrutura alvo pode surgir em decorrência das modificações catalisadas por enzimas e não por mutações dos genes que codificam esta estrutura. Um exemplo são as enzimas metiltransferase, que metilam diferentes regiões do ribossomo, levando a resistência a diversos antimicrobianos que atuam inibindo a síntese de proteínas. Existem diversos genes que expressam diferentes metiltransferases, como o RMT, ARMA, ERM e CFR, que frequentemente são encontrados em plasmídeos, conferindo uma maior capacidade o compartilhamento desses genes^{21,34}.

Um exemplo, extremamente preocupante, é a resistência de bactérias Gram-negativas as polimixinas. Essa resistência é conferida pela modificação da estrutura dos LPS da membrana bacteriana. Nos LPS de bactérias resistentes, os Lipídios A possuem grupos fosfatos modificados, que alteram a eletronegatividade da membrana, e, conseqüentemente, alteram da afinidade das polimixinas aos LPS³⁵⁻³⁷.

Alterações na permeabilidade do antibiótico

A permeabilidade do fármaco sobre a membrana bacteriana é essencial para que este possa exercer o efeito desejado. Alterações, nesta permeabilidade, constituem um dos mecanismos nos quais as bactérias possam resistir à entrada de substâncias tóxicas para o meio intracelular. As bactérias Gram-negativas são naturalmente menos permeáveis a muitos antimicrobianos, devido à presença de uma membrana interna e outra externa, e, alterações, nestas regiões, podem limitar, de modo mais intenso, a entrada do antibiótico^{21,33,38}.

As porinas são proteínas presentes na membrana externa que a torna mais permeável que a membrana interna da célula, permitindo entrada facilitada de pequenas moléculas. As proteínas da membrana externa (OMPs) atuam, exercendo papéis importantes no transporte, nutrição e secreção de substâncias tóxicas, atividades que são essenciais para sobrevivência da célula bacteriana³⁹. Em bactérias Gram-negativas, as OMPs são sintetizadas no citoplasma e transportadas através da membrana interna pela SecYEG. As OMPs em bactérias Gram-negativas são inseridas na membrana externa pela maquinaria de montagem β -barril (BAM). Esse complexo BAM é formado por cinco proteínas e é responsável pela dobragem e a inserção de OMPs, nascentes na membrana externa^{40,41}.

Mutações nas OMPs podem alterar a permeabilidade da membrana externa a diversos fármacos antimicrobianos. Outro ponto importante é que a BAM pode alterar a conformação das OMPs, limitando a entrada de antibióticos, e, portanto, contribuir para o processo de resistência. A determinação da estrutura do complexo BAM proporcionou um importante caminho na elucidação dos mecanismos nos quais o complexo BAM atua sobre a biogênese das OMPs. Entender esses mecanismos pode auxiliar no desenvolvimento de drogas que possam vencer essa resistência bacteriana⁴⁰⁻⁴².

CONCLUSÕES

Desde a descoberta da penicilina por Alexander Fleming até o presente momento, a busca por novos fármacos e conhecimento sobre seus mecanismos de ação é salutar. A compreensão dos mecanismos de ação dos antibióticos e mecanismos de resistência das bactérias a esses fármacos, é fundamental para o desenvolvimento de novas opções terapêuticas. A resistência bacteriana aos antimicrobianos está cada vez mais intensa, ao ponto de já existirem cepas resistentes a todos os fármacos disponíveis no mercado. O número de novos antibióticos que chegam ao mercado tem diminuído drasticamente. Obviamente, estes micro-organismos continuarão a desenvolver novos mecanismos de resistência por mutações ou compartilhamento da informação genética. Portanto, a sociedade mundial deve se unir com esforços para financiar pesquisas a fim de desenvolver novos fármacos, controlar de modo mais rigoroso a dispersão dos antimicrobianos e conscientizar a população sobre a seriedade deste problema de saúde pública.

AGRADECIMENTOS

Ao programa de mestrado em Biotecnologia da Unimontes, ao programa de Iniciação científica (PIBIC) da Unimontes, a FAPEMIG, pelo fomento a este projeto que originou este artigo de revisão.

REFERÊNCIAS

1. TENOVER, F. C. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in Bacteria. *The American Journal of Medicine*. v. 119, n. 6A, p. S3-S10, jun. 2006.
2. HOWARD, S. J. *et al.* Antibiotic resistance: global response needed. *The Lancet Infectious Diseases*. v. 13, n. 12, p. 1001-3, dez. 2013.
3. LUPO, A.; COYNE, S.; BERENDONK, T. U. Origin and evolution of antibiotic resistance: the common mechanisms of emergence and spread in water bodies. *Frontiers in Microbiology*. v. 3, n. 18, jan. 2012. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3266646/>>. Acesso em: 26 Out. 2016.
4. DAVIES, J.; DAVIES, D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. v. 74, n. 3, p. 417-33, set. 2010.
5. WEI, W. J. *et al.* New delhi metallo- β -lactamase-mediated carbapenem resistance: origin, diagnosis, treatment and public health concern. *Chinese Medical Journal*. v. 128, n. 14, p. 1969-76, jul. 2015.
6. CARVALHO, A. A. *et al.* Characterization and molecular epidemiology of extensively prevalent, nosocomial, isolates of the drug-resistant *Acinetobacter spp.* *Genetics and Molecular Research*. v. 15, n. 3, ago. 2016. Disponível em: < <http://www.funpecrp.com.br/gmr/year2016/vol15-3/pdf/gmr8608.pdf>>. Acesso em: 26 Out.
7. LAXMINARAYAN, R. *et al.* Antibiotic resistance - the need for global solutions. *The Lancet Infectious Diseases*. v. 13, n. 12, p. 1057-98, dez. 2013.

8. FRIEDMAN, N. D.; TEMKIN, E.; CARMELI, Y. The negative impact of antibiotic resistance. *Clinical Microbiology and Infection*. v. 22, n. 5, p. 416-22, mai. 2016.
9. BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. (Orgs.). *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12. ed. New York: McGraw-Hill, 2011.
10. RANG, H. P. *et al.* *Rang & Dale's Pharmacology*. 8. ed. London: Elsevier Churchill Livingstone, 2015.
11. CONSTANT, J. M. C.; CONSTANT, A. B. L. *Antibióticos e Quimioterápicos Antimicrobianos*. 2. ed. São Paulo: Savier, 2015.
12. TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. *Microbiology: An Introduction*. 12. ed. New York: Pearson Benjamin Cummings, 2015.
13. BERTONCHELI, C. M.; HÖRNER, R. Uma revisão sobre metalo- β -lactamases. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. v. 44, n. 4, p. 577-99, out-dez. 2008.
14. AVENT, M. L. *et al.* Current use of aminoglycosides: indications, pharmacokinetics and monitoring for toxicity. *Internal Medicine Journal*. v. 41, n. 6, p. 441-9, jun. 2011.
15. KAYE, K. S. *et al.* Agents of Last Resort: Polymyxin Resistance. *Infectious Disease Clinics of North America*. v. 30, n. 2, p. 391-414, jun. 2016.
16. MENDES, C. A. C.; BURDMANN, E. A. Polimixinas - Revisão com ênfase na sua nefrotoxicidade. *Revista da Associação Médica Brasileira*. v. 55, n. 6, p. 752-59, 2009.
17. GIRARDELLO, R.; GALES, A. C. Resistência às polimixinas: velhos antibióticos, últimas opções terapêuticas. *Revista de Epidemiologia e Controle da Infecção*. v. 2, n. 2, p. 66-9, 2012.
18. ALÓS, J. I. Quinolonas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. v. 27, n. 5, p. 290-97, mai. 2009.
19. GÖBEL, A. *et al.* Occurrence and sorption behavior of sulfonamides, macrolides, and trimethoprim in activated sludge treatment. *Environmental Science and Technology*. v. 39, n. 11, p. 3981-9, jun. 2005.
20. GÖBEL, A. *et al.* Fate of sulfonamides, macrolides, and trimethoprim in different wastewater treatment technologies. *The Science of the Total Environment*. v. 372, n. 2, p. 361-71, jan. 2007.
21. BLAIR, J. M. A. *et al.* Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature Reviews Microbiology*. v. 13, n. 1, p. 42-51, jan. 2015.
22. CORNAGLIA, G.; GIAMARELLOU, H.; ROSSOLINI, G. M. Metallo- β -lactamases: a last frontier for β -lactams?. *The Lancet Infectious Diseases*. v. 11, n. 5, p. 381-93, mai. 2011.
23. QUEENAN, A. M.; BUSH, K. Carbapenemases: the Versatile β -Lactamases. *Clinical Microbiology Reviews*. v. 20, n. 3, p. 440-58, jul. 2007.
24. DJAHMI, N. *et al.* Epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and Acinetobacter baumannii in Mediterranean Countries. *BioMed Research International*. v. 2014, n. 1, mai. 2014.

25. BUSH, K. Proliferation and significance of clinically relevant β -lactamases. *Annals of the New York Academy of Sciences*. v. 1277, n. 2013, p. 84-90, jan. 2013.
26. D'ANDREA, M. M. *et al.* CTX-M-type β -lactamases: a successful story of antibiotic resistance. *International Journal of Medical Microbiology*. v. 303, n. 6-7, p. 305-17, ago. 2013.
27. ALEKSHUN, M. N.; LEVY, S. B. Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance. *Cell*. v. 128, n. 6, p. 1037-50, mar. 2007.
28. BHARDWAJ, A. K.; MOHANTY, P. Bacterial efflux pumps involved in multidrug resistance and their inhibitors: rejuvenating the antimicrobial chemotherapy. *Recent Patents on Anti-infective Drug Discovery*. v. 7, n. 1, p. 73-89, abr. 2012.
29. LI, X. Z.; PLÉSIAT, P.; NIKAIDO, H. The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *Clinical Microbiology Reviews*. v. 28, n. 2, p. 337-418, abr. 2015.
30. NIKAIDO, H.; PAGÈS, J. M. Broad-specificity efflux pumps and their role in multidrug resistance of Gram-negative bacteria. *FEMS Microbiology Reviews*. v. 36, n. 2, p. 340-63, mar. 2012.
31. YOON, E. J.; COURVALIN, P.; GRILLOT-COURVALIN, C. RND-type efflux pumps in multidrug-resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*: major role for AdeABC overexpression and AdeRS mutations. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. v. 57, n. 7, p. 2989-95, abr. 2013.
32. COYNE, S.; COURVALIN, P.; PÉRICHON, B. Efflux-mediated antibiotic resistance in *Acinetobacter spp.* *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. v. 55, n. 3, p. 947-53, mar. 2011.
33. WRIGHT, G. D. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Chemical Communications*. v. 47, n. 14, p. 4055-61, abr. 2011.
34. WILSON, D. N. Ribosome-targeting antibiotics and mechanisms of bacterial resistance. *Nature Reviews Microbiology*. v. 12, n. 1, p. 35-48, jan. 2014.
35. CHEAH, S. E. *et al.* Colistin and polymyxin B dosage regimens against *Acinetobacter baumannii*: Differences in activity and the emergence of resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. v. 60, n. 7, p. 3921-33, jun. 2016.
36. CHEAH, S. E. *et al.* Polymyxin Resistance in *Acinetobacter baumannii*: Genetic Mutations and Transcriptomic Changes in Response to Clinically Relevant Dosage Regimens. *Scientific Reports*. v. 6, n. 26233, mai. 2016. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/srep26233>>. Acesso em: 26 Out. 2016.
37. EPAND, R. M. *et al.* Molecular mechanisms of membrane targeting antibiotics. *Biochimica Et Biophysica Acta*. v. 1858, n. 5, p. 980-7, mai. 2016.
38. KANETI, G.; MEIR, O.; MOR, A. Controlling bacterial infections by inhibiting proton-dependent processes. *Biochimica Et Biophysica Acta*. v. 1858, n. 5, p. 995-1003, mai. 2016.

39. HAN, L. *et al.* Structure of the BAM complex and its implications for biogenesis of outer-membrane proteins. *Nature Structural and Molecular Biology*. v. 23, n. 3, p. 192-6, mar. 2016.
40. GU, Y. *et al.* Structural basis of outer membrane protein insertion by the BAM complex. *Nature*. v. 531, n. 7592, p. 64-9, mar. 2016.
41. BAKELAR, J.; BUCHANAN, S. K.; NOINAJ, N. The structure of the β -barrel assembly machinery complex. *Science*. v. 351, n. 6269, p. 180-6, jan. 2016.
42. LEYTON, D. L.; BELOUSOFF, M. J.; LITHGOW, T. The β -Barrel Assembly Machinery Complex. *Methods in Molecular Biology*. v. 501, n. 7467, p. 385-90, set. 2013.