



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA

**PATRÍCIA CAMELO GRANATO**

**Aspectos sobre resistência bacteriana à tetraciclina (Revisão de  
literatura).**

Monografia apresentada para a  
conclusão do Curso de Medicina  
Veterinária da Faculdade de Agronomia  
e Medicina Veterinária da Universidade  
de Brasília.

**Brasília / DF  
2011**



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA

**PATRÍCIA CAMELO GRANATO**

**Aspectos sobre resistência bacteriana à tetraciclina (Revisão de  
literatura).**

Monografia apresentada para a conclusão do  
Curso de Medicina Veterinária da Faculdade de  
Agronomia e Medicina Veterinária da  
Universidade de Brasília.

Orientadora  
Prof<sup>a</sup>. Dra. Ângela Patrícia Santana

GRANATO, Patrícia Camelo

Aspectos sobre resistência bacteriana à tetraciclina (Revisão de literatura). / Patrícia Camelo Granato; orientação de Ângela Patrícia Santana – Brasília, 2011.

52p.: il.

Monografia – Universidade de Brasília/Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, 2011.

1. Palavras chaves: Resistência, antimicrobianos, tetraciclina, genes tet.

## FICHA CATALOGRÁFICA

### Cessão de Direitos

Nome da Autora: Patrícia Camelo Granato

Título da Monografia de Conclusão de Curso: Aspectos sobre resistência bacteriana à tetraciclina (Revisão de literatura).

Ano: 2011

É concedida à Universidade de Brasília permissão para reproduzir cópias desta monografia e para emprestar ou vender tais cópias somente para propósitos acadêmicos e científicos. O autor reserva-se a outros direitos de publicação e nenhuma parte desta monografia pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor.

---

(Assinatura)

Patrícia Camelo Granato

CPF: 020.508.751-50

Endereço: SQS 408 BLOCO A APT 207

CEP: 70.257-010 – Brasília/DF - Brasil

Telefone: (61) 9843-5025

E-mail: patygranato@hotmail.com

## FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome da autora: GRANATO, Patrícia Camelo

Título: Aspectos sobre resistência à tetraciclina (Revisão de literatura).

Monografia de conclusão do Curso de  
Medicina Veterinária apresentada à  
Faculdade de Agronomia e Medicina  
Veterinária da Universidade de Brasília

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof<sup>a</sup>. Ângela Patrícia Santana

Instituição: UnB

Julgamento: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof<sup>a</sup> Simone Perecmanis

Instituição: UnB

Julgamento: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof<sup>a</sup> Margareti Medeiros

Instituição: FACIPLAC

Julgamento: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

## **DEDICATÓRIA**

À Deus, meus pais, meus irmãos e meu namorado, que fazem parte da minha vida e me ajudaram nessa minha caminhada.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço aos meus pais, pois foram eles que me incentivaram e permitiram que tudo isso fosse possível. Afinal, se não fosse a preocupação da minha mãe em fazer as tarefas de casa, em tirar notas boas na escola, além da preocupação do meu pai em saber se estou feliz, em me incentivar a estudar pelo curso que eu queria para minha vida! Eles só queriam que eu fosse feliz! E hoje vejo que tudo isso vale a pena! Eu amo meus pais muito e agradeço pela compreensão, pelos cuidados, pelo carinho e atenção!

Agradeço aos meus irmãos, Carlos Eduardo e Pedro! Pois foram meus irmãos que me compreenderam quando precisava ficar horas no computador estudando! São eles que alegam meus dias, e quando podemos ficar nem que seja um pouquinho juntos, compartilhamos momentos muito felizes e engraçados! E tenho meu namorado que eu amo tanto, Leônidas Gripp, que é muito especial para mim, que sempre está comigo para o que der e vier. Se não fosse sua compreensão, paciência e incentivo com certeza meu curso não seria o mesmo! Eu amo muito os três, e não teria chegado aqui com tanta alegria se não fosse os momentos que passo com eles.

Agradeço aos meus amigos, primos e colegas. Principalmente minhas primas Taissa e Naiá e minha amiga Karina, pois, são pessoas fantásticas que fazem parte da minha vida e sei que posso contar sempre.

Quero também agradecer aos colegas de laboratório que foram muito atenciosos e pacientes: Nara, Pâmela, Patrícia Renault, Igor, Jerônimo, Ana Cláudia. E ainda no laboratório, principalmente a minha orientadora professora Ângela Patrícia, pela sua compreensão e apoio, pelas suas aulas divertidas e interessantes, pelas suas histórias, enfim, por ser uma pessoa que não deixa ninguém desanimar. Muito obrigada professora.

E agradeço principalmente a Deus, pois é ele a minha fortaleza! É Deus que me ajuda a caminhar e a seguir cada passo que dou! Muito obrigada meu Deus por permitir que tudo isso aconteça. Sem ele minha vida não tem sentido, e em tudo que faço ele está presente e é com ele que vou vencer todos os outros obstáculos! Obrigada Senhor, por ser parte da minha vida e da minha família.

E agradeço por todas as pessoas que tornaram esse trabalho possível.

O meu muito obrigada a todos vocês!



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1 –.....</b>	<b>16</b>
<b>Figura 2 – .....</b>	<b>23</b>



## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>10</b>
<b>2. MECANISMOS DE AÇÃO DOS ANTIMICROBIANOS</b>	<b>13</b>
<b>3. CONSIDERAÇÕES SOBRE A TETRACICLINA</b>	<b>14</b>
<b>4. RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA</b>	<b>17</b>
4.1 – Resistência intrínseca	17
4.2 – Resistência adquirida	18
<b>5. ELEMENTOS MÓVEIS DE TRANSFERÊNCIA DE GENES</b>	<b>19</b>
5.1 – Plasmídeos	19
5.2 – Transposons	20
5.3 – Integrons	21
<b>6. TIPOS DE RESISTÊNCIA</b>	<b>24</b>
6.1 – Resistência endógena	24
6.2 – Resistência exógena	24
<b>7. MECANISMOS DE RESISTÊNCIA À TETRACICLINA</b>	<b>27</b>
7.1 – Modificação e inativação da tetraciclina	28
7.2 – Proteção dos ribossomos bacterianos	29
7.3 – Bomba de efluxo da tetraciclina	29
7.4 – Diminuição da absorção da droga	32
<b>8. REGULAÇÃO DOS GENES DE RESISTÊNCIA À TETRACICLINA</b>	<b>33</b>
<b>9. RESISTÊNCIA À TETRACICLINA EM MICRORGANISMOS</b>	<b>36</b>
9.1 – Mobilidade dos genes tet para transferência de resistência antimicrobiana entre bactérias	39
<b>10. CENÁRIO ATUAL SOBRE A RESISTÊNCIA À TETRACICLINA</b>	<b>43</b>
<b>11. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>45</b>

<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>46</b>
----------------------------------------	-----------

## 1. INTRODUÇÃO

Os antimicrobianos são uma importante arma contra doenças bacterianas em animais e humanos. No entanto, depois que uma nova droga é introduzida no organismo animal ou humano para tratamento de uma infecção bacteriana, bactérias geralmente desenvolvem resistência, e hoje são muitos os patógenos que são resistentes a antibióticos. Atualmente a resistência a antibióticos é uma das mais significantes ameaças à saúde pública. Hospitais são as linhas de frente dessa batalha e uma significativa quantidade de pesquisas tem focado em estudos sobre a ecologia da resistência a antibióticos e suas configurações, mas essa resistência também é uma preocupação emergindo sobre propagação de resistência no ambiente (HELLWEGER et al., 2011).

A frequência de resistência em uma importante classe de antimicrobianos, as tetraciclina, tem crescido nos Estados Unidos e globalmente. *Camplobacter jejuni* e *Camplobacter coli* multi-resistentes tem sido relatado em alimentos de origem animal, como na carne de aves e suínos (THAKUR, 2010).

Melendez et al. (2010) em uma pesquisa com 200 amostras do piso e outros locais da granja de aves domésticas e fragmentos de carcaças de aves domésticas sem histórico de uso de antibióticos em Arkansas (Estados Unidos) apresentou 59 amostras positivas para *Salmonella entérica*, e destas, 46% apresentaram resistência à tetraciclina. Yan et al. (2010) em uma pesquisa realizada no Norte da China em diferentes tipos de alimentos, como carne e vegetais, buscou detectar a ocorrência de resistência antimicrobiana a 18 antibióticos correntemente usados em terapias humanas e veterinárias. Das 2177 amostras de alimentos, foram isoladas 90 amostras com *Listeria monocytogenes* e destas, 14 foram positivas para resistência à tetraciclina.

Tetraciclina são usadas extensivamente pela medicina humana e pela agricultura (HELLWEGER et al., 2011). As tetraciclina foram rapidamente aceitas, pois oferecem um amplo espectro de atividade, tendo sua atividade contra bactérias gram-positivas e gram-negativas, e mais recentemente, elas têm demonstrado atividade de atuação contra clamídia, micoplasma, rickettsia e alguns protozoários. As tetraciclina podem ser separadas em dois grupos, as tetraciclina típicas e atípicas. As tetraciclina atípicas funcionam rompendo a membrana bacteriana.

Alternativamente, as tetraciclina típicas se ligam ao ribossomo e inibem a fase de alongamento da síntese protéica. Mais precisamente, elas inibem a acomodação de aminoacil-tRNA (aa-tRNA) dentro do ribossomo e, portanto, previne a adição de novos aminoácidos que fariam o crescimento polipeptídico (CONNELL et al., 2003). São antibióticos baratos, que têm sido usados em profilaxia e terapia de infecção em humanos e animais, além da subterapia feita em animais de produção como promotores do crescimento (CHOPRA, 2001).

Entre as famílias de agentes antimicrobianos a oxitetraciclina, a clortetraciclina, e a tetraciclina têm sido usadas desde 1950 na medicina veterinária. Mais recentemente, a doxiciclina tem sido aprovada para uso em cães, gatos e suínos. Uma pesquisa sobre uso de agentes antimicrobianos em 1997, feita pelos membros da União Européia e na Suíça revelou que as tetraciclina representavam quase dois terço dos antimicrobianos usados neste ano para terapêutica na medicina veterinária. Portanto, não é surpresa que a resistência à tetraciclina tenha começado generalizada entre bactérias de importância veterinária, incluindo a aquicultura (AARESTRUP, 2005).

De acordo com a definição microbiológica, uma cepa é definida como resistente se esta crescer na presença de altas concentrações de uma droga comparado com filogeneticamente as cepas relacionadas. No entanto, a resistência não é uma propriedade que pode ser determinada pelo estudo de uma simples cepa mas pode somente ser avaliada pela comparação de duas ou mais cepas dentro de condições idênticas e com cepas das mesma espécie (AARESTRUP, 2005).

A resistência à tetraciclina em protozoários ainda não foi descrita. No entanto, uma hipótese pode ser colocada, como esses antimicrobianos são usados mais extensivamente para tratamento de doenças causadas por protozoários, a resistência pode ser eventualmente identificada. Entende-se que, até descreverem o mecanismo no todo, os protozoários resistentes a drogas são resistentes devido a mutações no genoma do organismo (ROBERTS, 2003).

De acordo com a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) (2011), resíduos e agentes infecciosos presentes nos alimentos de origem animal podem levar à expansão e o desenvolvimento da resistência bacteriana.

O Dia Mundial da Saúde, comemorado em 7 de abril, contou no ano de 2011 com um alerta da Organização Mundial de Saúde (OMS), a respeito do combate à resistência dos antibióticos. De acordo com a mensagem, o mundo está caminhando

para um futuro sem antibióticos e outros medicamentos essenciais. A OMS destacou que a situação apenas pode ser revertida se houver a consciência da importância da resistência aos antibióticos e se implementar um programa global e multidisciplinar para lutar contra essa situação (NORONHA, 2011).

O objetivo desta revisão bibliográfica é tratar a respeito da resistência bacteriana à tetraciclina. Como a tetraciclina é um antibiótico que tem sido muito utilizado no tratamento de infecções em humanos e animais, este trabalho também objetivou levantar o que se tem de publicação referente ao mecanismo de resistência da tetraciclina em microrganismos isolados de alimentos de origem animal e buscar informações sobre a regulação desses genes de resistência.

## 2. MECANISMO DE AÇÃO DOS ANTIMICROBIANOS

Os mecanismos de ação das drogas antibacterianas estão incluídos em quatro categorias: inibição da síntese da parede celular; dano à função ou inibição da membrana celular; inibição da síntese protéica; e inibição da síntese ou da função do ácido nucléico (HIRSH & ZEE, 2003).

A inibição da síntese da parede celular é um mecanismo importante devido à ausência de parede celular na biologia humana, proporcionando, assim, seletividade-alvo intrínseca (HOOPER, 2001). Os antibióticos que interferem na síntese da parede celular incluem as penicilinas e cefalosporinas (antibióticos beta-lactâmicos), ciclosserina, bacitracina e vancomicina (HIRSH & ZEE, 2003).

Os antimicrobianos que atuam na inibição da função da membrana celular são mais tóxicos para as células animais do que as outras classes de antibióticos, e seu uso é, em geral, limitado a aplicações tópicas (QUINN *et al.*, 2005). Neles incluem as polimixinas, polienos, imidazóis e a monensina (HIRSH & ZEE, 2003). Na inibição da síntese protéica pode-se encontrar drogas como, por exemplo, tetraciclina, aminoglicosídeos, aminociclitóis, cloranfenicol, lincosamidas e macrolídios (HIRSH & ZEE, 2003). Como a síntese protéica é característica comum a todas as células, tanto de procariotos quanto de eucariotos, parece não ser um alvo adequado para a toxicidade seletiva (TORTORA *et al.*, 2005).

A síntese de ácido nucléico é função vital para a célula bacteriana. Existem três classes de antimicrobianos que inibem a síntese de ácidos nucléicos: quinolonas e cumarinas, que atuam na síntese de DNA; e rifampicinas, que atuam na síntese de RNA (AARESTRUPP, 2005).

### 3. CONSIDERAÇÕES SOBRE A TETRACICLINA

As tetraciclina pertencem á família dos antibióticos de amplo espectro que incluem tetraciclina, clortetraciclina, doxiciclina e minociclina. Esses antibióticos inibem a síntese protéica em bactérias gram-negativas e gram-positivas evitando a ligação de moléculas de aminocil-tRNA para a subunidade 30S ribossomal (SCHNAPPINGER, 1996).

A tetraciclina tem como mecanismo de ação a inibição da síntese protéica dos microrganismos sensíveis, ligando-se aos ribossomos (que nos microrganismos são constituídos das subunidades 30 e 50S, enquanto os animais superiores possuem subunidades 40 e 60S). Este antibiótico se liga à subunidade 30S do ribossomo do microrganismo, impedindo que o RNA-transportador (RNAt) se fixe ao ribossomo e, com isto, a síntese protéica é inibida. Embora a tetraciclina tenha maior afinidade pela subunidade 30S, pode ligar-se também à subunidade 40S do ribossomo dos animais superiores, explicando algumas reações adversas que ocorrem com seu uso terapêutico (SPINOSA *et al*, 2006).

Entre os anos de 1950 e 1960, a tetraciclina foi um dos antibióticos mais usados nos Estados Unidos. Ela tinha um amplo espectro de atividade contra uma variedade de bactérias e tinha efeito tanto contra patógenos intracelulares como extracelulares. A tetraciclina tem sido particularmente útil para terapias ambulatoriais, pois é relativamente barata, podendo ser usada de forma oral, e têm uns poucos efeitos colaterais. Porém é importante ressaltar algumas limitações. A droga é bacteriostática ao invés de bactericida, e não pode ser usada por gestantes e crianças, pois pode causar depressão de crescimento esquelético nos prematuros e descoloração dos dentes de crianças. Há também o problema em pacientes com complicações, pois o tratamento generalizado envolve múltiplas doses. No entanto, a combinação de baixa toxicidade e amplo espectro de atividade tem superado muito qualquer inconveniente que a tetraciclina possa ter (SPEER *et al.*,1992).

A tetraciclina tem sido usada também na aquicultura para controle de infecções em salmão, bagre, e lagosta. Ela também é pulverizada em árvores frutíferas e outras plantas para tratamento de infecção pela *Erwinia amylovara*, injetada dentro de palmeiras para tratamento de infecções por micoplasmas, e usada para controle de infecções pela *Xanthomonas campestris*. A tetraciclina tem aplicação

em tratamentos de insetos de valor comercial (CHOPRA, 2001). Além disso têm sido descrita utilização da tetraciclina nos casos de acne (CLARK *et al.*, 2011).

Cada vez mais a tetraciclina tem sido utilizada de forma limitada, pois os genes de resistência a este antibiótico estão cada vez mais presentes no nosso dia a dia, aparecendo em uma variedade grande de bactérias e fazendo com que o medicamento perca seu efeito (SPEER *et al.*, 1992).

A tetraciclina além de atuar contra bactérias patogênicas também pode ser utilizadas para outras situações, como antiparasitário. Essa forma de utilização da tetraciclina é menos encontrada, porém pode ser que futuramente seja uma alternativa interessante. A tetraciclina quando utilizada como antiparasitário, age contra alguns protozoários através da inibição do crescimento desses parasitos (SPEER *et al.*, 1992).

Outra utilização da tetraciclina é como aditivo na alimentação de animais. Em alguns animais domésticos a oxitetraciclina é utilizada para aumentar o ganho de peso (CHOPRA, 1981). O uso crônico de baixa dosagem de aplicação de tetraciclina para a promoção do crescimento de animais de fazenda, especialmente cultivadas para a alimentação, provoca um aumento na presença de bactérias resistentes a tetraciclina, não apenas em bactérias patogênicas, mas também em bactérias comensais ambientais (RAHMA *et al.*, 2008).

A estrutura da tetraciclina e alguns de seus derivados são mostrados na Figura 1 (SPEER, 1992).



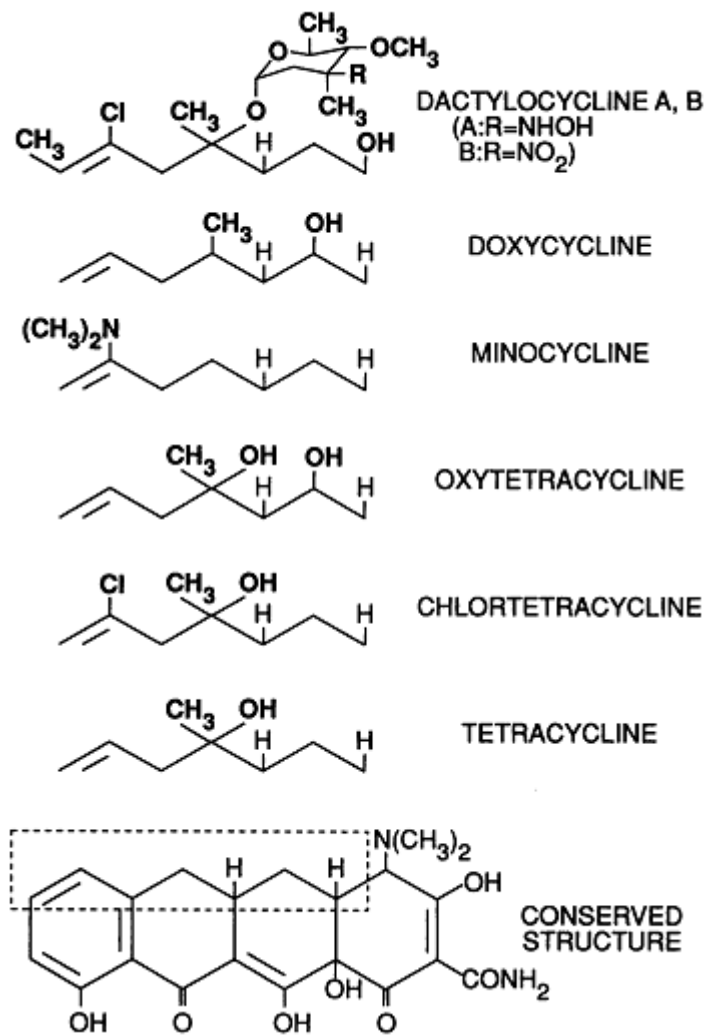


Figura 1. As estruturas derivadas da tetraciclina correntemente usadas para tratamento de infecções bacterianas e estrutura das novas classes de tetraciclina, dactylociclina. A estrutura básica da tetraciclina é mostrada na parte inferior da figura. Essa estrutura básica fica conservada nos derivados da tetraciclina (SPEER, 1992).

#### 4. RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

A resistência bacteriana pode ser definida com base em dois critérios: os microbiológicos (resistência *in vitro*) e os clínicos (resistência *in vivo*). De acordo com a definição microbiológica, uma cepa é dita resistente caso cresça na presença de concentrações de droga acima das suportadas por outras cepas filogeneticamente relacionadas. Já no caso da definição clínica, uma cepa é resistente quando sobrevive à terapia antimicrobiana utilizada. Independente da definição utilizada trata-se de um fenômeno complexo que envolve uma variedade de agentes antimicrobianos, espécies de bactérias, genes de resistência e mecanismos de resistência (AARESTRUP, 2005).

Uma importante questão com relação à resistência a antibióticos é o fato que o amplo uso de antibióticos não só seleciona bactérias patogênicas resistentes a drogas, mas também exerce pressão seletiva na microbiota comensal normal (AMINOV *et al.*, 2001).

A resistência a antimicrobianos pode ser intrínseca (aquela que pertence a bactéria) ou adquirida.

##### 4.1 – RESISTÊNCIA INTRÍNSECA

A resistência intrínseca, ou natural, ocorre devido a uma característica estrutural ou funcional da bactéria que permite a tolerância a uma determinada droga ou classe de antimicrobianos por todos os membros de um grupo de bactérias. De maneira mais precisa, esse mecanismo deveria ser referido como uma insensibilidade, uma vez que ocorre em bactérias que nunca foram sensíveis à droga (AARESTRUP, 2005). Ainda, segundo este mesmo autor, a resistência intrínseca representa um problema clínico lidando com espécies de bactérias que são insensíveis a um grande número de classes de antimicrobianos, por exemplo, *Mycobacterium tuberculosis* ou *P. aeruginosa*, uma vez que limita a gama de drogas disponíveis para tratamento e conseqüentemente aumenta o risco associado com emergência de resistência adquirida.

#### 4.2– RESISTÊNCIA ADQUIRIDA

A resistência adquirida ocorre quando uma bactéria que é sensível ao antibiótico desenvolve resistência a ele através de mutação ou aquisição de novo DNA, incorporando genes provenientes de outros microorganismos por diferentes sistemas de transferência genética (BETANCOURT *et al.*, 2003).

Ao contrário da resistência intrínseca, a resistência adquirida é uma característica associada a somente algumas cepas de um determinado gênero ou espécie bacteriana. A resistência adquirida é uma das maiores ameaças para saúde animal e humana, pois esta causa a propagação de resistência em populações bacterianas susceptíveis e conseqüentemente pode conduzir a uma falha terapêutica (AARESTRUP, 2005).

## 5. ELEMENTOS MÓVEIS DE TRANSFERÊNCIA DE GENES

A maioria dos genes de resistência à tetraciclina reside em transposons, transposons conjugativos, plasmídeos, e/ou integrons, que permite a conjugação de uma espécie para a outra ou entre gêneros não relacionados. Os elementos móveis promovem para a bactéria flexibilidade e isso tem colocado a hipótese que a aquisição de genes de resistência a antibióticos dote o hospedeiro com aumento de atividade para sobreviver dentro da pressão do antibiótico (ROBERTS, 2003).

Elementos móveis geralmente carregam múltiplos genes de resistência a antibióticos. Levy observou que o uso de tetraciclina selecionou não só para a resistência bacteriana à tetraciclina, mas também para resistência bacteriana a multidrogas (ROBERTS, 2003).

### 5.1 - PLASMÍDEOS

Plasmídeos são sequências de DNA circular, autônomas, de dez a quatrocentos mil pares de bases que podem auto replicar-se e carregam genes relacionados à virulência e resistência antimicrobiana (GRECA, 2000). Quando os genes de resistência estão localizados nos plasmídeos eles podem ser mobilizados por transferência conjugada. Neste processo, moléculas de DNA móveis podem ser transferidas de um doador para uma célula receptora, através de transmissão contato-dependente e de processos de energia a motor (WATERS, 1999).

Os plasmídeos contêm genes que são essenciais para a iniciação e o controle da replicação. Alguns deles também contêm genes que garantem a herança estável, como a partição equiparada durante a divisão celular ou a transferência conjugal. Os plasmídeos são geralmente classificados em grupos de incompatibilidade (Inc), definidos como a incapacidade de dois plasmídeos se propagarem de forma estável na mesma linhagem celular. A incompatibilidade é uma manifestação de parentesco, compartilhando controles de replicação ou elementos de partição equiparada comuns (COUTURIER *et al.*, 1988).

A capacidade dos plasmídeos de se difundir entre células bacterianas por

conjugação aumenta a disseminação dos genes de resistência e levanta uma série de problemas clínicos (SMET et al., 2010).

## 5.2- TRANSPOSONS

Transposons são sequências de DNA que podem ser translocadas entre cromossomos, entre um cromossomo e um plasmídeo, ou, ainda, entre plasmídeos, graças a um sistema de recombinação próprio: um mecanismo “corta e cola” chamado transposição, permitindo a aquisição de genes de resistência entre bactérias da mesma espécie ou de espécies diferentes, o que facilita a expansão da epidemia de resistência (PENA *et al.*, 2002). Eles podem se mover no genoma, transpondo-se dentro de novos sítios e causando mutações de inserção que são frequentemente deletérias. Dessa forma, o genoma hospedeiro tem evoluídos mecanismos múltiplos para regular os transposons, incluindo silenciamento de RNA (SATO & SIOMI, 2010).

Os transposons são incapazes de replicar-se de forma autônoma e, portanto, devem estar localizados em estruturas com habilidade de replicação, como os cromossomos bacterianos e os plasmídeos. Alguns transposons podem mover-se entre cromossomos heterólogos sem a necessidade de plasmídeos, estes são denominados conjugativos. Eles compartilham a propriedade de codificar enzimas específicas que promovem e/ou regulam sua própria transposição. Na natureza, esses elementos existem como unidades individuais contendo o gene para a transposase acompanhada de repetições terminais invertidas (RTIs) que carregam sítios de ligação para a transposase (GRECA, 2000; CARATOLLI, 2003; IVICS & IZVÁK, 2010).

Três tipos de transposons conjugativos têm sido caracterizados. Os transposons conjugativos podem mais do que transferir sozinhos de um cromossomo de um doador para um cromossomo de um receptor. Primeiro, eles podem inserir dentro de plasmídeos, tornando o plasmídeo auto-transmissível (TORRES et al., 1991). Segundo, transposons conjugativos em um cromossomo podem mobilizar plasmídeos em *trans* (NAGLICH, 1988; SHOEMAKER et al., 1989). Recentemente, os bacterióides de transposons conjugativos foram mostrados serem capazes de uma discreta extirpação, desassociando segmentos cromossomais e

transferindo esses segmentos para um receptor, onde esses segmentos são integrados dentro do cromossomo (BEDZYK *et al.*, 1992). Embora os segmentos excisados até agora estudados parecem ser enigmáticos, alguns podem vir a carregar genes de resistência. Assim, a presença de transposons conjugativos em uma cepa bacteriana faz que esta seja capaz de transferir não só os genes de resistência do transposon conjugativo, mas também resistência localizadas em outros elementos tais como plasmídeos e segmentos cromossomais que não são auto-transmissíveis (SPEER *et al.*, 1992).

Um importante recurso dos transposons conjugativos são que eles não excluem outros transposons conjugativos ou plasmídeos. Portanto, a mesma cepa pode adquirir múltiplos transposons conjugativos e combinações de plasmídeos (NORGREN,1991).

Os elementos transponíveis são divididos em duas classes, conforme a transposição seja intermediada por RNA (classe I) ou DNA (classe II). Cada classe contém elementos que codificam produtos funcionais necessários para a transposição (autônomos) e os elementos apenas conservam as sequências *cis* necessárias para o reconhecimento pela maquinaria de transposição (não autônomos) (BROWN & EVANS, 1991; FESCHOTTE *et al.*, 2002, apud VICENT, 2010).

### 5.3 - INTEGRONS

Segundo Coleman (2006), os integrons podem ser entendidos como pequenos engenheiros genéticos da natureza, e são capazes de capturar, embaralhar e expressar suas unidades de codificação modular associadas, conhecidas como cassete de genes.

Cassetes gênicos são elementos móveis constituídos por dois componentes funcionais: um gene, responsável pela codificação de alguma proteína de interesse, e um sítio de recombinação, conhecido como 59 elementos de base, para uma determinada classe de integrases. Os cassetes podem existir sem estar integrados no integron, portanto livres na forma circular, ou integrados no sítio att do integron, e somente quando integrados, fazem parte do integron. Assim como os genes não possuem promotores, o evento de expressão gênica depende do promotor presente

no integron, no qual o cassete gênico se encontra inserido (CARATOLLI *et al.*, 2001; COLLIS *et al.*, *apud* MENDES *et al.*, 2006 ).

Os integrons têm o potencial de capturar os cassetes gênicos através de eventos de recombinação sítio específica catalisados pela integrase (IntI) codificada pelo integron. Com base nas diferenças na sequência do gene que codifica a integrase (IntI), várias classes de integrons foram descritas (GRAVEL *et al.*, 1998). Cinco classes de integrons celulares que têm sido encontradas, baseados na sequência de codificação de integrases. Embora somente as três primeiras classes tenham sido historicamente envolvidas em propagação fenotípica de multirresistência, todas as cinco têm sido associadas com determinantes de resistência a antibióticos (MAZEL, 2006).

Eles são originalmente identificados como um mecanismo usado em bactérias gram-negativas que coleciona genes de resistência a antibióticos e expressa múltipla resistência fenotípica em sinergia com os transposons. Mais recentemente, seu papel tem sido ampliado com a descoberta dos integrons cromossomais (CI), estruturas no genoma de centena de espécies de bactérias (CAMBRAY *et al.*, 2010).

Os integróns são compostos de uma plataforma estável, que contém elementos funcionais requeridos pelo seu sistema operacional, associados a um conjunto de variáveis de discretos genes cassetes de codificação de funções acessórias, mostrado na figura 2 (CAMBRAY *et al.*, 2010).

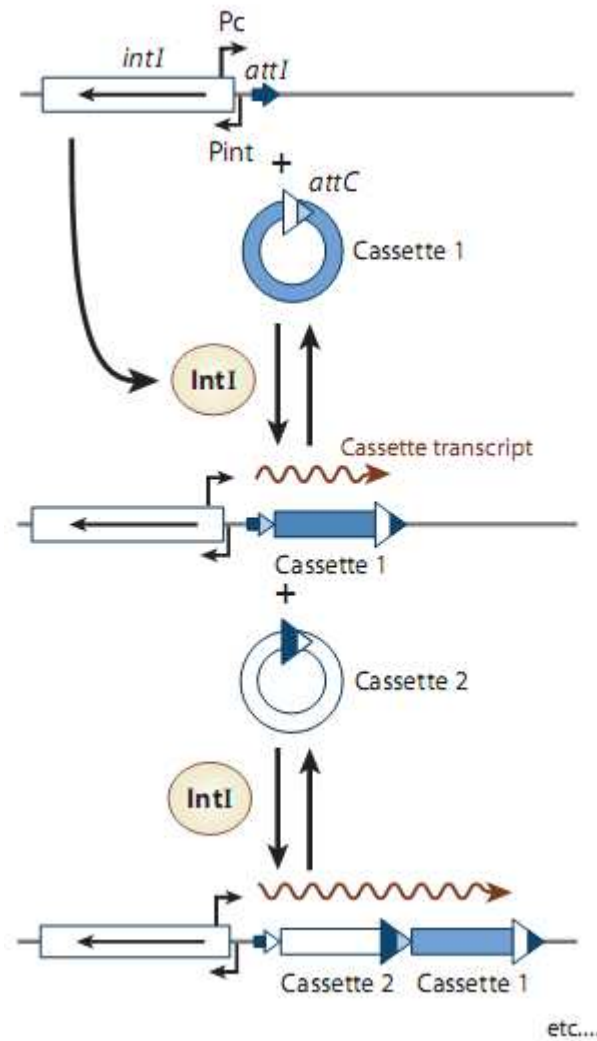


Figura 2. Integron captura gene e modela para troca de cassete. Esboço pelo qual genes circulares cassetes são repetidamente inseridos no espaço específico *attI*. *Pc.intI* é o promotor do integron, gene que codifica a integrase. *IntI* é a integrase (CAMBRAY et al., 2010).



## 6. TIPOS DE RESISTÊNCIA

A aquisição da resistência ocorre devido a uma alteração genética no genoma bacteriano, que pode ser consequência de uma mutação (resistência endógena) ou da aquisição horizontal de informação genética externa (resistência exógena). A resistência pode também resultar da combinação de eventos de mutação e de transferência de genes, como no caso de mutações que ampliam o espectro das beta-lactamases ou conferem-lhes resistência aos agentes inibidores de beta-lactamase (AARESTRUP, 2005).

### 6.1 – RESISTÊNCIA ENDÓGENA

A mutação que pode levar a uma resistência endógena, ocorre espontaneamente em muitos genes do genoma bacteriano, mas a frequência dessa mutação pode ser diferente entre os genes. Consequentemente, a frequência de mutações que conduzem à resistência antimicrobiana pode variar dependendo do agente antimicrobiano específico. A frequência de mutações conferindo resistência às drogas também difere entre as espécies bem como entre as cepas de uma mesma espécie. Algumas cepas são geralmente referidas como hipermutantes e sua taxa de mutação aumenta devido a deficiência na incompatibilidade em reparar o sistema, um DNA repara o sistema que identifica e corrige as incompatibilidades do DNA durante a replicação deste, provavelmente melhora a emergência de resistência nessas cepas (AARESTRUP, 2005).

### 6.2 – RESISTÊNCIA EXÓGENA

Os genes de resistência podem ser transferidos entre bactérias através de transformação, transdução, conjugação ou transposição (QUINN *et al.*, 2005; MCMANUS, 1997, *apud* TENOVER, 2006 ). Na transformação, a bactéria incorpora genes de resistência presentes no meio, os quais foram produzidos por outra bactéria. A transformação é o processo pelo qual as bactérias adquirem e incorporam segmentos de DNA de outras bactérias que lançaram seu DNA

complementar no meio após a lise celular, podendo transferir genes de resistência para cepas previamente sensíveis (TENOVER, 2006; SPINOSA *et al.*, 2006). A transdução consiste na transferência do gene de resistência de uma bactéria para outra por meio de um bacteriófago, que são vírus que infectam apenas bactérias (TENOVER, 2006; SPINOSA *et al.*, 2006). Na conjugação, a transferência do gene de resistência é feita através de uma ponte citoplasmática que é estabelecida entre duas bactérias (SPINOSA *et al.*, 2006). A conjugação em bactérias gram-negativas é feita através da transferência de plasmídeos contendo genes de resistência para uma bactéria adjacente, o que frequentemente ocorre por uma estrutura protéica alongada denominada de *pilus*, que une os dois organismos. Entre bactérias gram-positivas, a conjugação é iniciada pela produção de feromônios sexuais pelo par de acasalamentos, o que facilita o agrupamento dos organismos doador e receptor, permitindo a troca de DNA (TENOVER, 2006). E por fim, o mecanismo de transposição é a transferência por meio de transposons, que são elementos de DNA que podem transferir-se de uma molécula de DNA para outra. A mutação, transdução e transformação são as formas de resistência mais comuns em bactérias gram-positivas, ao passo que as gram-negativas podem apresentar qualquer uma dessas formas, predominando, contudo, a transposição (SPINOSA *et al.*, 2006).

Pesquisas de cepas de bactérias resistentes à tetraciclina têm repetidamente encontrado os mesmos genes de efluxo e de proteção de ribossomos em muitos gêneros diferentes de bactérias. Esses achados sugerem que a transferência horizontal extensiva desses elementos de resistência tem ocorrido. Conjugação é provavelmente responsável por mais essa transmissão horizontal. Dois tipos de elementos conjugais têm sido descritos: conjugação de plasmídeos e conjugação cromossomal de elementos, chamada transposons conjugais (SALYERS *et al.*, 1990).

Genes de efluxo e de proteção de ribossomos têm sido encontrados ambos em plasmídeos e no cromossomo. As bactérias gram-negativas de genes de bomba de efluxo são geralmente encontradas em transposons inseridos dentro de uma variedade de plasmídeos e, mais recentemente, integrons, enquanto que bactérias gram-positivas de genes de efluxo estão associadas com pequenos plasmídeos. Os genes de proteção ribossomal são normalmente associados a transposons conjugativos ou não conjugativos integrados dentro do cromossomo ou, mais

raramente, associado com plasmídeos (ROBERTS, 2003).

Plasmídeos conjugativos têm, sem dúvida, contribuído para a expansão de genes de efluxo das classes A até E dentro das bactérias gram-positivas. Tet (M) tem sido encontrado em plasmídeos em *Neisseria* spp, mas é também frequentemente locado em cromossomos de outras bactérias (SPEERS, 1992). O gene tet (M) cromossomal é frequentemente transmissível, e tet (M) cromossomal transmissíveis determinantes estão associados com transposons conjugativos (SENGHAS et al., 1988; TORRES et al., 1991). Os transposons conjugativos carreadores de tet(M) têm notavelmente uma ampla gama de hospedeiros e pode transferir de bactérias gram-positivas para gram-negativas bem como entre bactérias gram-positivas (BERTRAM, 1991). Tet (Q) cromossomal determinante é frequentemente transmissível e tem sido até agora encontrado exclusivamente em transposons conjugativos (SPEERS, 1992).

## 7. MECANISMOS DE RESISTÊNCIA À TETRACICLINA

As bactérias podem usar três estratégias para começar a resistência bacteriana: limitando o acesso da tetraciclina ao ribossomo, alterando o ribossomo para evitar seu efeito vinculativo com a tetraciclina e produzindo enzimas que inativam a tetraciclina (SPEER *et al.*, 1992).

Para que a tetraciclina possa inibir a síntese protéica ela deve entrar na célula bacteriana e se ligar ao ribossomo. A forma protonada da tetraciclina se difunde através da membrana plasmática (HUGUES *et al.*, 1979; YAMAGUCHI *et al.*, 1991). No entanto, a simples difusão não explicaria a observação de que a bactéria susceptível acumule tetraciclina no seu citoplasma (SPEER *et al.*, 1992). McMurry *et al.* (2000) mostrou que houve uma fase dependente de energia da absorção das tetraciclina, além da difusão. Argast e Beck (1985) contestaram a existência de captação energia-dependente, pois, pode não mostrar a saturação da captação de tetraciclina, como deveria ser esperado se existisse transportador de tetraciclina. Recentemente, Yamaguchi *et al.* (1991) resolveram esta controvérsia mostrando que é a captação de energia-dependente de tetraciclina, mas que envolve variação de pH e não proteína transportadora. A tetraciclina pode existir na forma protonada (TH<sub>2</sub>) e na forma de magnésio-quelada (THMg). A forma protonada se difunde realmente através da bicamada de fosfolípidos, enquanto que a forma THMg não. Já que a proporção de tetraciclina na forma THMg aumenta em pH alto, a tetraciclina fica presa dentro da bactéria como THMg, pois o pH interno é maior que o pH externo (YAMAGUCHI *et al.*, 1991).

Se a difusão fosse o único mecanismo de captação de tetraciclina, ela deveria ser virtualmente impossível para a bactéria começar uma resistência bloqueando o movimento da tetraciclina na membrana citoplasmática. Como esperado, este tipo de resistência não é visto. A alteração das proteínas porinas (OmpF) para limitar a difusão da tetraciclina dentro do periplasma é um possível mecanismo de resistência das bactérias gram-negativas (SPEER *et al.*, 1992). Cepas que adquiriram esse tipo de resistência também podem obter resistência para outros antibióticos como as beta-lactamases e as fluoroquinolonas (COHEN *et al.*, 1989). Cohen *et al.* (1989) tem mostrado que a múltipla resistência a antibióticos de algumas cepas de *E. Coli*

se dá não só pela mudança na OmpF mas também pelas mudanças em outras proteínas de membrana.

A resistência a tetraciclina ocorre frequentemente devido à aquisição de novos genes. Observam-se vinte e três genes de efluxo, que codificam por efluxo energia-dependente de tetraciclina; onze genes de proteção ribossomal, que codificam por uma proteína que protege o ribossomo bacteriano; três genes que codificam pelas enzimas que modificam e inativam a molécula de tetraciclina; e um gene (tet (U)) que é uma resistência específica por um mecanismo ainda desconhecido. Embora somente os dois primeiros mecanismos sejam correntemente encontrados em bactérias de importância veterinária, estas não são áreas estagnadas e aquisição de novos genes continua sendo descrita, como fazem em novas espécies e gêneros com descrição prévia de genes tet (genes da resistência à tetraciclina) (AARESTRUP, 2005).

#### 7.1 – MODIFICAÇÃO E INATIVAÇÃO DA TETRACICLINA

A inativação do fármaco ocorre por meio da produção de enzimas capazes de hidrolisar e inativar o antibiótico (PENA *et al.*, 2002). Tais enzimas modificam o núcleo ativo da droga, resultando na incapacidade da droga de se ligar ao seu sítio alvo e na perda da atividade antibacteriana. Essa modificação pode consistir tanto da clivagem da molécula quanto da adição de um grupo químico. Enzimas inativadoras de drogas são geralmente associadas a elementos genéticos móveis. As enzimas mais difundidas e clinicamente importantes são as beta-lactamases e as enzimas modificadoras de aminoglicosídeos (AARESTRUP, 2005). As bactérias expressam enzimas capazes de criar mudanças na estrutura do antibiótico, fazendo com que ele perca a sua funcionalidade, as beta-lactamases são as mais prevalentes (TAFUR *et al.*, 2008).

Outra forma de resistência ocorre através da alteração dos sítios-alvo das drogas. Esse tipo de resistência consiste na alteração de determinados locais específicos da anatomia celular, como a parede celular, subunidades 50S e 30S dos ribossomos, etc (PENA *et al.*, 2002).

## 7.2 – PROTEÇÃO DOS RIBOSSOMOS BACTERIANOS

Além da alteração do sítio-alvo pode também ocorrer a proteção do sítio-alvo da droga, mecanismo descrito para tetraciclina (AARESTRUP, 2005).

O mecanismo de proteção ribossomal é identificado dentro de seis classes, em relação à tetraciclina encontram-se: tet (M), tet (O), tet (P), tet (Q), tet (S) (TAYLOR, 1996). Esse mecanismo representa uma importante tática para promover resistência à tetraciclina em ambas as espécies: gram-positivas e gram-negativas (CONNELL et al., 2003)

Dentre as proteínas de proteção ribossomal (RPP) as que são melhor estudadas são tet (O) e tet (M), que apresentam 75% de similaridade sequencial, elas são proteínas citoplasmáticas solúveis que medeiam a resistência à tetraciclina. Tet (O) foi o primeiro gene a ser clonado de uma transferência plasmideal encontrada em um patógeno de origem alimentar *Campylobacter Jejuni*. Muitos RPPs determinantes estão localizados em elementos genéticos móveis que podem ter facilitado sua total propagação pelas bactérias via lateral de transferência genética. Tet (O) e tet (M) podem desalojar a tetraciclina de um ribossomo e, então fazer, aumentar a aparente dissociação constante de vinculação da tetraciclina ao ribossomo. Um modelo de resistência à tetraciclina mediado por tet (O) foi descrito. Na ausência de tetraciclina, a 70s ribossomal avança através dos vários estados do ciclo de alongamento. Na presença de tetraciclina, no entanto, o avanço ordenado do ciclo de alongamento é interrompido e o ribossomo começa bloqueado em um estado de pós translocação e subsequente ocupação da posição A que é inibida (CONNELL et al., 2003). O gene tet (M) é o mais amplamente dispersado nos patógenos gram-positivos e nível alto de resistência à tetraciclina *N. Gonorrhoeae*. Esse gene está ligado a outros genes de resistência, e isso pode ajudar a explicar porque certos genes de resistência, tais como contra cloranfenicol, são mantidos em populações bacterianas como *Streptococcus pneumoniae* quando o cloranfenicol não foi utilizado por muitos anos (ROBERTS, 2003).

## 7.3– BOMBA DE EFLUXO DA TETRACICLINA

A resistência bacteriana pode ocorrer através de bombas de efluxo de drogas, que atuam tomando o antibiótico do espaço periplasmático e expulsando-o para o exterior, com o qual evitam que ele chegue ao seu sítio de ação (TAFUR et al., 2008). A resistência antimicrobiana mediada por bomba de efluxo tem sido estudada há muito tempo. A primeira resistência mediada por efluxo foi descrita com a resistência a tetraciclina em *Escherichia coli* (McMURRAY et al., 1980). As proteínas transmembranas, responsáveis por mediar o efluxo ativo, geralmente tem ampla especificidade pelo substrato e apenas algumas delas conferem resistência aos agentes antimicrobianos. A resistência é determinada pela redução na concentração do fármaco no citoplasma, impedindo ou limitando o acesso da droga ao seu alvo. Algumas bombas agem sobre drogas específicas e outras contra múltiplas drogas. As bombas de efluxo de resistência específica representam mecanismo mais importante de resistência a tetraciclinas, especialmente em bactérias Gram-negativas. Dependendo da fonte de energia para o uso do efluxo ativo, essas bombas são divididas em dois grupos principais: transportadores de cassetes de ligação a ATP e os transportadores de drogas secundárias (AARESTRUP, 2005). A resistência mediada pelo efluxo pode ocorrer – dependendo da localização do gene envolvido – horizontalmente e/ou verticalmente. Durante a divisão celular de uma bactéria resistente, os genes de resistência geralmente serão transferidos para as células filhas, mesmo que eles estejam localizados no cromossomo ou em elementos genéticos móveis (propagação vertical). Quando os genes de resistência estão localizados em elementos móveis, como plasmídeos, transposons, ou integrons/genes cassetes, estes transferem o elemento respectivo de uma bactéria para outra, conseqüentemente levando a uma ampla distribuição do gene de resistência até mesmo entre espécies ou barreiras de gênero (horizontal spread). Técnicas moleculares modernas têm provado ser adequado o estudo da propagação da resistência bacteriana ou a propagação de genes de resistência através dos diferentes sistemas ecológicos (BUTAYE et al., 2003).

A remoção de tetraciclina por energia-dependente das células bacterianas são comumente mediadas pelas proteínas associadas a membrana (Tet) que troca um próton por um complexo tetraciclina-cátion (PAULSEN,1996; ROBERTS,1999). Atualmente, 18 tipos diferentes de proteínas de efluxo de tetraciclina são conhecidos e tem sido subdivididos em seis grupos, baseados na identificação de seus

aminoácidos (CHOPRA, 2001; McMURRAY, 2000).

O primeiro grupo inclui as proteínas Tet das classes A-E, G, H, I, J, and Z bem como Tet. Essas proteínas de efluxo de aproximadamente 46kDa consistem de 12 domínios transmembranas. Os respectivos genes tet estruturais são acompanhados por um gene específico tet repressor. A expressão destes genes tet é induzida pelos valores nanomolares de tetraciclina. A indução baseia-se na ligação de um complexo de tetraciclina-Mg na proteína repressora tet que torna ausente os blocos de tetraciclina de transcrição dos genes tet estruturais (ROBERTS, 1996). Os genes tet das classes A, B, D, e H estão associados a transposons não conjugados ou do tipo elementos de transposons; as classes C, E, e G são geralmente encontrados em plasmídeos (ROBERTS, 1996; KEHRENBURG, 1998; FRECH, 2000; LEVY, 1988). Os genes tet (A), tet (B), tet (C), tet (D), e tet (E) são amplamente distribuídos entre Enterobacteriaceae, *Pseudomonas*, *Aeromonas*, e *Vibrio* (CHOPRA, 2001; ROBERTS, 1996; LEVY, 1988) considerando que tet (H) é o gene tet dominante entre *Pasteurella* e *Mannheimia* (KEHRENBURG et al., 2001). O gene tet (B) confere resistência a tetraciclina, doxiciclina e minociclina, mas não para gliciciclina. O gene tet (B) tem uma ampla gama de hospedeiros entre patógenos gram-negativos (ROBERTS, 2003).

O segundo grupo compreende as proteínas tet (K) e tet (L) que são principalmente encontrados em *Staphylococcus*, *Bacillus*, *Streptococcus* e outras bactérias gram-positivas (ROBERTS, 1996; SCHWARZ et al., 1992). Essas proteínas tet consistem em 14 regiões transmembrana (PAULSEN et al.; ROBERTS, 1996). Os genes tet (K) e tet (L) são comumente suportados por plasmídeos. Pequenos plasmídeos carreadores de tet(K) menores que 5 Kb são estruturalmente e altamente relacionados e não abrigam mais genes de resistência (SCHWARZ, 1994). Em casos raros, pequenos plasmídeos carreadores de tet(K) tem sido detectado como IS257 mediados não integrantes só em cromossomos estafilocócicas, mas também em grandes plasmídeos de mupirocina ou gentamicina resistentes presentes em estafilococos (NEEDHAM et al., 1994; WERCKENTHIN et al., 1996). Plasmídeos que carregam o gene tet(L) são estruturalmente diversos, varia desde 4,3 até 11,5 kb e – em alguns casos – carregam mais genes de resistência como erm(B) ou aadD (SCHWARZ, 1994; SCHWARZ et al., 1996). Ocasionalmente, genes da classe L têm sido detectados em cromossomos de cepas de *Bacillus* e *Staphylococcus*. A expressão de genes tet(K) e tet(L) são também induzidos pelas



tetraciclinas. Em contraste aos genes do grupo 1, a indução não envolve uma proteína repressora, mas ocorre via mecanismo conhecido como “atenuação translacional”(ROBERTS, 1996; SCHWARZ, 1992). Enquanto genes tet (K) estão principalmente em estafilococos, os genes tet (L) ocorrem em membros do gênero *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* e *Bacillus* (ROBERTS, 1996; SCHWARZ, 1992; SCHWARZ *et al.*, 1998). E as proteínas tet do grupo 3, Otr(B) e Tcr3, ambos de *Streptomyces* spp., consiste de 14 segmentos transmembranas. Essas proteínas tet podem desempenhar um papel de sistemas de auto-defesa que protegem os produtores de tetraciclina dos efeitos inibitórios dos seus próprios produtos. As proteínas individuais tet representam três tipos de classes: tet A (P) de *Clostridium* spp. (grupo 4), tet (V) de *Mycobacterium smegmatis* (grupo 5) e um tet sem nome de *Corynebacterium striatum* (CHOPRA, 2001).

O espectro do substrato das proteínas de efluxo tet presente em bactérias de importância veterinária comumente incluem as tetraciclinas, oxitetraciclinas, clortetraciclina e doxiciclina, mas não as monociclinas e glicilciclinas. Em exceção, as proteínas tet (B) que são também capazes de exportar minociclina (ROBERTS, 1996). Em condições laboratoriais, mutantes de tet (A) e tet (B) têm sido produzidos e também mostraram resistência a glicilciclinas (CHOPRA, 2001).

#### 7.4 – DIMINUIÇÃO DA ABSORÇÃO DO ANTIBIÓTICO

Além dos casos já citados pode-se acrescentar a resistência através da diminuição da absorção da droga, levando a distúrbios de permeabilidade. Estes se referem principalmente à diminuição da expressão das porinas (canais de difusão presentes na membrana externa da bactéria). A modificação dessas proteínas por meio de mutações provoca uma diminuição da passagem do antibiótico para dentro da célula bacteriana (PENA *et al.*, 2002). Pode também ocorrer a alteração da permeabilidade da membrana interna. Esse mecanismo consiste em uma modificação energética que envolve o transportador de ânions responsável por levar o antibiótico para dentro da célula (PENA *et al.*, 2002).

## 8. REGULAÇÃO DOS GENES DE RESISTÊNCIA À TETRACICLINA

As bactérias gram-negativas efluxo determinantes consistem em dois genes, um codificando uma proteína de efluxo e outro codificando uma proteína repressora. Ambos são regulados pela tetraciclina. Os dois genes são orientados divergentemente e compartilham uma região central reguladora com sobreposição de promotores e operadores. Indução é um sistema que ocorre quando o complexo tetraciclina-Mg entra na célula e se liga a proteína repressora. Drogas de ligação mudam a conformação do repressor de modo que já não pode vincular para a região operadora do DNA. Concentrações nanomolares de tetraciclina são necessárias para ligar a proteína repressora. Depois o repressor se liga ao complexo tetraciclina-Mg, transcrição da estrutura de efluxo e ocorrência de genes repressores. Esse processo é relativamente rápido (HILLEN, 1992). O gene tet em Tn10 é diferentemente regulado já que a proteína repressora é sintetizada antes da expressão da proteína de efluxo. A proteína repressora irá religar o DNA quando é insuficiente a tetraciclina presente na célula. Esse tipo de regulação tem mais probabilidade de ocorrer com genes de efluxo de gram-negativas, tet (A), tet (C), tet (D), tet (E), tet (G) e tet (H), e a probabilidade também para o tet (I). Cristalografia tem mostrado que as três alfa-hélice na região N-terminal da proteína repressora forma o domínio DNA-ligação na molécula repressora e que mudanças na conformação da proteína repressora ocorre na presença do complexo tetraciclina com Mg (KISKER *et al.*, 1995; ORTH *et al.*, 2000).

Nenhuma proteína repressora tem sido encontrada em gram-positivas de genes tet (K) ou tet (L).

O tipo de regulação mais estudado é do gene tet (B) encontrado no Tn10. O gene tet (B) é transcrito divergentemente de tet (R), um gene de codificação da proteína repressora tetR (B). Na convenção, para nomear a regulação de proteínas é usado R e entre parênteses coloca-se a classe estrutural do gene. Os dois promotores são sobrepostos e compartilham uma região comum de regulação. Na ausência da tetraciclina, tetR (B) se liga como um dímero de duas zonas de operação. Esta ligação bloqueia a ligação de ambos os genes, tet (B) e tetR (B). A afinidade de tetR (B) pela tetraciclina é muito maior que estas afinidades pelas zonas de operação. Quando a tetraciclina entra na célula, esta liga tetR (B) e muda a

conformação de tetR (B), para que ele não se ligue mais ao operador. Assim, a transcrição dos genes de resistência são desreprimidos. A transcrição de tet (R) é também desreprimida, mas tetR (B) inibi a transcrição somente quando este não apresenta tetraciclina em quantidades suficientes para ligar todos os repressores na célula (SPEER *et al.*, 1992).

Um tipo diferente de regulação é visto em gram-positivas em genes de efluxo tet (K) e tet (L) (IVES, 1990). A cópia de mRNA, que começa no montante 123bp do códon do gene tet, contém duas zonas de ligação ribossomal (RBS). Os ribossomos se ligam ao primeiro RBS, RBS1, traduz um pequeno peptídeo que termina pouco antes da segunda RBS, RBS2. Se RBS2 é exposto, ribossomos se ligam a esta zona e começa a traduzir o gene de resistência. A região do mRNA que contém RBS2 pode formar uma de duas estruturas haste-laço. Uma dessas estruturas abrange RBS2 e evita a ligação dos ribossomos. Esta é a estrutura que é pensada para formar na ausência de tetraciclina. Os ribossomos se ligam ao RBS1 e se movem rapidamente ao longo do mRNA até encontrar uma estrutura de haste-laço que bloqueia RBS2 e iniciar a proteína tet. Quando a tetraciclina está presente, no entanto, os ribossomos enrolam e assim permite a formação de um alternativo, uma estrutura haste-laço mais estável que não mascara RBS2. Dentro dessas condições, os genes de resistência são traduzidos (SPEER *et al.*, 1992).

Trabalhos recentes têm focado no mecanismo de regulação pelas proteínas ribossomais de proteção, que são proteínas citoplasmáticas que protegem os ribossomos da ação da tetraciclina e conferem resistência a doxiciclina e minociclina. Eles conferem um amplo espectro de resistência às tetraciclinas que são vistas com bactérias que carregam proteínas de efluxo de tetraciclina. Com a exceção do tet (B). As proteínas tet(M), tet (O) reduzem a susceptibilidade de ribossomos da ação das tetraciclinas (CHOPRA, 2001). A expressão do gene tet (Q) é regulado pela tetraciclina no nível de transcrição (STEVEN *et al.*, 1992). No entanto, a análise da sequência da região do montante tem mostrado que não há um gene repressor e nem as estruturas de haste-laço, como visto geralmente no montante de genes regulados por atenuação (NICKOLICH *et al.*, 1992). Assim, a regulação de tet (Q) é provavelmente diferente dos genes de efluxo. Existe algum desacordo sobre se a expressão de tet (M) e tet (O) é regulado. Wang e Taylor têm identificado uma região montante de 300bp do tet (O) codificando a região que é essencial para a completa expressão do gene. Eles descreveram a expressão do tet (O) como constitutiva. No

entanto, Burdett (1990) reportou que o montante de tet (M) aumenta quando *Streptococcus* são expostos a tetraciclina. Também, Nesin et al. (1990), reportou que a preexposição de uma cepa de *S. aureus* carregando tet (M) com concentrações subinibitórias de tetraciclina não só dobrou o MIC (Concentração Mínima Inibitória) de tetraciclina, mas também causou um aumento no nível tet (M) em cópia de mRNA vistos em amostras no norte (RNA). Subsequentemente, Su et al. relatou que a tetraciclina aprimorou a transcrição de tet (M) de Tn916. Eles detectaram uma pequena cópia bem como o comprimento total da cópia em amostras no norte (SPEER *et al.*, 1992; CHOPRA, 2001).

## 9. RESISTÊNCIA À TETRACICLINA EM MICRORGANISMOS

A incidência de resistência à tetraciclina tem aumentado em regiões geográficas onde o antibiótico pode ser obtido sem a necessidade de prescrição médica (TOLEDO, 2009).

Muitos trabalhos sobre resistência bacteriana têm sido conduzidos com bactérias patogênicas, que geralmente causam doenças quando presentes, ou bactérias oportunistas, que ocasionalmente causam doenças (CHOPRA, 2001). Bactérias oportunistas são geralmente parte da flora normal dos hospedeiros e podem causar doenças quando vivem em seus ambientes normais. A maioria dos genes tet em bactérias tem sido associada com plasmídeos móveis, transposons, transposons conjugativos, e integrons (genes cassetes) (MENDEZ *et al.*, 1980; RECCHIA, 1995; ROBERTS, 1989; ROBERTS, 1996; ROBERTS, 1997; ROBERTS *et al.*, 1985). Essas unidades móveis têm permitido que genes tet se movam de espécie para espécie e dentro de um amplo intervalo de gêneros, pela conjugação. Os genes tet das bactérias gram-negativas, primeiro descritos em *Enterobacteriaceae* e *Pseudomonadaceae*, são agora também encontrados em *Neisseria*, *Haemophilus*, *Mannheimia*, *Treponema*, e *Vibrio* (KAUC, 1989; KNAPP *et al.*, 1988; ROBERTS, 1996). O gene tet (B) tem sido encontrado em uma ampla gama de bactérias gram-negativas, identificado em 20 gêneros das gram-negativas. Enquanto que tet (M) é encontrado em 26 gêneros incluindo gram-negativas e gram-positivas. Alguns genes, tais como tet (E), podem ter um limite maior de hospedeiros, pois eles são localizados em plasmídeos não-móveis, que reduzem a oportunidade de transferência para outras espécies e gêneros de bactérias. Alguns genes em algumas espécies ou gêneros de bactérias podem conferir baixos níveis de resistência, que deveria ser improvável para proteger uma célula bacteriana exposta a tetraciclina na clínica ou em ambientes configurados (CHOPRA, 2001).

Em 1953, a primeira bactéria resistente à tetraciclina, *Shigella dysenteriae*, foi isolada (WASTERSON, 1994). A primeira *Shigella* multi-droga-resistente foi isolada em 1955. Lima *et al.* (1995) demonstraram que mais de 60% das cepas de *Shigella flexneri* isoladas amostras clínicas entre 1988 e 1993 são resistentes a tetraciclina, estreptomicina e cloranfenicol, que são as mesmas combinações de antibióticos resistentes encontrados em isolados de *Shigella dysenteriae* em 1953. Isso tem demonstrado que essas bactérias antibióticos-resistentes podem transferir todos os

seus fenótipos antibióticos-resistentes para isolados susceptíveis pela cultura mista de células *in vitro*. Essa transferência foi dependente de contato direto e viável crescimento bacteriano (CHOPRA, 2001). Os japoneses foram os primeiros a relatar genes resistentes à tetraciclina carregados por R-plasmídeos conjugativos. Nesses genes de resistência à tetraciclina conferiram efluxo da tetraciclina da célula e codificaram o primeiro dos três diferentes tipos de mecanismos de resistência a tetraciclina a ser encontrado na bactéria (ROBERTS, 1996).

Isolamento de *Salmonella entérica* sorotipo *Typhimurium* DT1004 tornou-se o mais comum recentemente em ambos, humanos e animais, e os isolados têm sido geneticamente caracterizados. Muitos dos isolados são multidrogas resistentes e carregam integrons de classe 1 contendo uma variedade de genes diferentes de resistência à antibióticos incluindo esses codificando resistência a tetraciclina (HOSEK *et al.*, 1997; MULVERY *et al.*, 1999; THRELFALL *et al.*, 1994). Recentemente no Canadá, 10 humanos e 8 animais isolados carregavam o gene tet (G), junto com este conferindo resistência para outros antibióticos: ampicilina, cloranfenicol, estreptomicina, espectromicina, e sulfonamida. Um isolado humano carregava o gene tet (A), e três carregando tet (B) no lugar de tet (G) (CHOPRA, 2001).

A tetraciclina e suas bactérias resistentes entram no ambiente aquático através de águas residuais e através de origens agrícolas. No entanto, não é claro qual o mecanismo responsável pelo relativo aumento de densidade de resistência bacteriana observado em ambientes aquáticos (HELLWEGGER *et al.*, 2011).

A distribuição dos genes tet (M) em ambientes terrestres tem sido estudada recentemente. Estudos mostraram a distribuição dos genes tet (M) em áreas de aquicultura costeira e de sedimentos no rio Mekong, no Vietnã. Nessas regiões vários genótipos do gene tet (M) são conhecidos por ocorrer tanto em patógenos humanos como em animais. O gene tet (M) é conhecido por associar elementos genéticos móveis, como plasmídeos, transposons, transposons conjugativos e, integrons. Isso permite que tet (M) se distribua facilmente de uma espécie para outra (RAHMA *et al.*, 2008).

Sabe-se que bactérias resistentes a drogas ocorrem mesmo em ambientes sem contaminação da droga, sugerindo que o ambiente não poluído também pode conter reservatórios escondidos do gene de resistência a Tetraciclina. Em uma pesquisa foi examinada a potencial presença e distribuição de bactérias resistentes

à Tetraciclina e do gene tet (M) em sedimentos marinhos nas áreas costeiras do Japão. O tet (M) presente nas bactérias foi classificado pela análise do gene 16S rRNA. Seqüência de aminoácidos do tet (M) também foi analisada, indicando dois tipos de tet (M) nos isolados. Ainda é pouco conhecida a presença de genes de resistência à antimicrobianos em ambientes marinhos (RAHMA *et al.*, 2008).

Vários estudos têm sugerido que o aumento do uso de antibióticos tem promovido a disseminação de bactérias resistentes aos antibióticos e genes de resistência no ambiente natural localizado. Entretanto, a detecção de bactérias resistentes também foi observado em ambientes aparentemente distantes de qualquer contaminação. Este estudo analisou a ocorrência de bactérias resistentes à Tetraciclina e tet (M) em sedimentos marinhos coletados em duas regiões costeiras: na Baía de Tóquio e na Baía de Sagami, e no largo litoral do Japão. Os resultados mostraram a presença de bactérias resistentes à Tetraciclina no litoral, nas amostras de sedimentos marinhos. Um grande número de bactérias resistentes à Tetraciclina foi encontrado em amostras de sedimentos, sob condição de cultivo aeróbio. No entanto, a taxa de ocorrência de bactérias resistentes à Tetraciclina variou entre as diferentes estações, onde as características dos sedimentos devem ser diferentes (RAHMA *et al.*, 2008).

Surpreendentemente, a prevalência de bactérias resistentes à Tetraciclina no Oceano pacífico aberto foi maior que na Baía de Tóquio. Sizemore e Colwell detectaram bactérias resistentes à antibióticos incluindo a Tetraciclina na água do mar coletada no Oceano Atlântico e observaram que a percentagem de bactérias resistentes foi maior nas amostras coletadas mais distantes da costa do que das coletadas de regiões mais próximas. Eles também indicaram a ocorrência de bactérias resistentes a antibióticos em ambientes marinhos que apresentavam efluentes de esgoto. É provável que os ambientes marinhos sejam os grandes receptores de esgoto ou efluente doméstico. Vários estudos observaram bactérias resistentes a antibióticos em amostras de estações de tratamento de esgotos, indicando uma fonte primária para ocorrência de bactérias de resistência a antibióticos em ambientes marinhos (RAHMA *et al.*, 2008). Cheee-Sanford *et al.* (2001) observaram que resíduos fecais de animais de fazenda podem ser uma grande fonte de bactérias resistentes a antibióticos para vários ambientes.

Rahma *et al.* (2008) mostrou que 21-96% das bactérias resistentes à Tetraciclina de suas amostras possuíam o gene tet (M), sugerindo que tet (M)

apresenta uma contribuição significativa para o mecanismo de resistência à Tetraciclina em bactérias ambientais. A taxa de tet (M) foi quase a mesma entre os isolados de placas de cultura com alta e baixa concentração de Tetraciclina, sugerindo que o gene tet (M) está presente independente do nível de resistência à Tetraciclina. Aarestrup et al. (2005) relataram que o gene tet (M) tem sido detectado em 95% dos *Enterococcus faecalis* que são de humanos ou de origem animal, sugerindo o relacionamento entre o uso da droga em animais e humanos e a alta ocorrência de resistência à droga.

Os genes tet(K) e tet(L) são amplamente distribuídos entre as espécies de bactérias gram-positivas associadas com seres humanos, animais e solo, e foram encontrados em *Mycobacterium*, *Nocardia* e *Streptomyces* spp. (CHOPRA, 2001).

Um estudo feito por Werckenthin *et al.*(2002) examinou a resistência de populações de *E. coli* de 67 bezerros hospitalizados, ambos antes e depois da hospitalização (com ou sem terapia antimicrobiana) de 1998 a 2000 em Bavaria. Resistência para tetraciclina, ampicilina, sulfonamida-trimetoprim, e cloranfenicol foi observado em mais de 80% de todos os testes isolados. No entanto, um significativo aumento ou diminuição de resistência ao longo dos anos não foi observado. Análise de dados obtidos de bezerros hospitalizados mostrou um aumento de resistência para alguns antimicrobianos correlacionados com o uso dessas drogas na clínica (WERCKENTHIN *et al.*, 2002).

As tetraciclinas são usadas extensivamente para terapia em infecções de aves domésticas em alguns países como no caso do Reino Unido. Lá, portanto, é preocupante a resistência à tetraciclina em *C. Jejuni*, em que a resistência é normalmente carregada por um plasmídeo com o gene tet (O). A resistência à tetraciclina em *C. Jejuni* tem sido relatada de 99,5% em um estudo no US e menos de 0,3% na Islândia. Vários estudos sobre resistência antimicrobiana em isolados de aves domésticas têm sido conduzidos na Islândia, um país em que agentes antimicrobianos não são usados na produção de aves (Gyles, 2008).

#### 9.1 – MOBILIDADE DOS GENES TET PARA TRANSFERÊNCIA DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA ENTRE BACTÉRIAS

Os genes tet são encontrados na maioria dos isolados bacterianos de humanos, animais e no ambiente. A maioria dos genes tet está associada com



conjugativos ou elementos mobilizáveis, que podem parcialmente explicar sua distribuição entre espécies bacterianas (BARDEN *et al.*, 1994; MENDEZ, 1980; RECCHIA, 1995). Os genes tet de bomba de efluxo de gram-negativas são encontrados em transposons inseridos dentro de diversos grupos de plasmídeos de uma variedade de grupos incompatíveis (JONES *et al.*, 1992; MENDEZ, 1980). Genes de bomba de efluxo de gram-positivas são associados com pequenos plasmídeos (SCHWARZ *et al.*, 1992; SCHWARZ *et al.*, 1998). Os genes tet (S) e tet (O) de proteção ribossomal podem ser encontrados em plasmídeos conjugativos, ou em cromossomos, onde eles não se movem sozinhos (LUNA, 1999). Os genes tet (M) e tet (Q) são geralmente associados com elementos conjugativos cromossômicos, que codifica sua própria transferência. Esses transposons conjugativos transferem plasmídeos móveis para outros isolados e espécies (BROWN, 1987; CLEWELL, 1995; LI, 1995; MANGANELLI, 1995; NEEDHAM *et al.*, 1994; SHOWSH, 1992).

Os genes tet (E) diferem de tet (A), tet (B), tet (C), e tet (D), pois estes estão associados a plasmídeos grandes que não são móveis nem conjugativos (DePAOLA, 1995; SORUM, 1992). Isso pode explicar as distribuições limitadas e a predominância em ambientes aquáticos e prevalência em sedimentos marinhos poluídos. O gene tet (E) tem sido também recentemente associado com o cromossomo (LEE *et al.*, 1993). Jones *et al.* (1992) encontrou uma correlação entre o grupo de incompatibilidade de plasmídeo e os genes tet particulares carregados pelo plasmídeo. Eles sugerem que alguns dos genes tet podem ter começado geneticamente a se ligar a incompatibilidades específicas e/ou a genes de replicação e assim a distribuição desses genes pode refletir a ocorrência de grupos particulares de incompatibilidade em gêneros ou espécies particulares. Essa hipótese não tem sido completamente examinada, e essa relação não foi mostrada em estudos anteriores (MENDEZ *et al.*, 1980).

Os genes tet (A), tet (B), tet (C), tet (D), tet (E), tet(G), tet(H), tet(I), tet (J), tet (Y) são encontrados exclusivamente em gêneros gram-negativo. A maioria desses gêneros pertence ao grupo entérico facultativo. O gene tet (B) tem a mais ampla gama de hospedeiros entre espécies gram-negativas e tem sido identificado em diversas espécies. O gene tet (B) é encontrado em plasmídeos conjugativos em *Actinobacillus* e *Haemophilus* (ROE *et al.*, 1995), e recentemente tem sido mostrado transferências de plasmídeo carreador de tet (B) em *Actinobacillus*

*Actinomyces comitans* para *H. Influenzae* (ROE et al., 1995).

O gene tet (B) não é móvel em pequeno número de *Moraxella* e *Treponema* examinada em isolados, mas isso deveria ser interessante para determinar se quer *Actinobacillus actinomyces comitans* ou *Haemophilus spp.* Pode transferir genes tet (B) dentro desse gênero e se os transconjugativos podem em seguida transferir o gene tet (B) (CHOPRA, 2001).

Das espécies que carregam o gene tet (M), algumas possuem elementos conjugativos completos, como *Veibonella parvula* e *Fusobacterium nucleatum*, que são móveis, enquanto outras espécies, *Haemophilus ducreyi*, tem elementos conjugativos completos dentro de plasmídeos conjugativos (ROBERTS, 1990). Outras espécies carregam elementos não conjugativos incompletos no cromossomo, como *Neisseria spp.* E a maioria das *Listeria innocua* e *Gardnarella vaginalis spp.*, ou elementos incompletos em plasmídeos conjugativos, como *N. Gonorrhoeae* (CHOPRA, 2001).

A maioria dos isolados de bactérias gram-negativas descritas na literatura carregam um simples tipo de gene tet, embora isso possa ocorrer em plasmídeos múltiplos. Isso foi evidente em estudos mais recentes sobre distribuição de genes tet, quando foi encontrado que somente 3,5% dos coliformes fermentadores de lactose carregavam dois genes diferentes de tet. Resultados similares têm sido encontrado em isolados bacterianos de peixe e seu ambiente, em *Shigella spp.* Isolada no México, e em *S. Enterica* sorovar *Typhimurium* isolada na África. De fato, somente estudos onde grande número de espécies de gram-negativas são relatadas para carrear mais que um simples gene tet foi um estudo recente de sedimento marinhos poluídos. Nesse estudo, 26% dos isolados resistentes a tetraciclina carregavam os genes tet (D) e tet (E) (CHOPRA, 2001).

O gênero de bactérias gram-negativas anaeróbicas e algumas gram-negativas não entéricas como *Neisseria*, *Eikenella*, e *Kingella*, mais comumente ou exclusivamente carregam genes de proteção ribossomal (CHOPRA, 2001).

Foram relatados que oito gêneros de gram-negativas carregam o gene tet (M), sete carregam o gene tet (Q), cinco o gene tet (W), dois o tet (O), dois o tet (K), e um os genes tet (H), tet (I), tet (J), tet (Y). Baseado em estudos sobre regulação de genes constatou-se que os genes tet (K), tet (L), tet (M), tet (O), tet (P), tet (S), tet (T), tet (Q), tet (W) e talvez o gene tet (Z) são entendidos como originados de bactérias gram-positivas (CHOPRA, 2001).

O gene tet (M) junto com tet (K) são os mais comuns genes que conferem resistência a tetraciclina em *Staphylococcus aureus*. Tet (M) é amplamente distribuído entre ambas bactérias gram-positivas e gram-negativas e ele tem sido encontrado em 59 gêneros. Essa probabilidade é devido a associação de tet (M) com integrativos e transposons conjugativos, facilitando a transferência. Particularmente em streptococci e enterococci gram-positivos, tet (M) tem sido encontrado associado com Tn916/Tn1545 transposons conjugativos que formam as bases da família de transposons conjugativos que tem uma ampla gama de hospedeiros (VRIES *et al.*, 2009).

Um limitado número de estudos relativo a diversidade do gene tet (M) tem sido realizado. Em estreptococci e enterococci tet (M) tem sido encontrado principalmente em Tn916/Tn1545 transposons conjugativos, assim como dois diferentes tipos de alelos de tet (M) de *Lactobacillus* foram encontrados localizados principalmente em plasmídeos (VRIES *et al.*, 2009). Recentemente, Agerso *et al.* (2006) mostrou a correlação entre a diversidade de sequência de DNA de tet (M) e sua presença em Tn916, Tn5397 ou em plasmídeos de enterococci de diferentes fontes em Denmark.

## 10. CENÁRIO ATUAL SOBRE A RESISTÊNCIA À TETRACICLINA

As tetraciclinas são importantes agentes antimicrobianos que combatem doenças infecciosas desde sua descoberta. Com seu uso generalizado, emergiu os mecanismos de resistência a tetraciclina e perceberam-se a necessidade de se criar novos derivados que tenha ação contra as cepas bacterianas resistentes. A semi síntese tem levado para segunda e terceira geração dos derivados de tetraciclina com reforço da atividade antibiótica e das propriedades farmacológicas. Recentes avanços nos estudos sobre a via Biosintética da tetraciclina podem abrir portas ampliando o leque de derivados de tetraciclina e recursos análogos que são de difícil acesso pela química sintética (LAUREN, 2009).

A família das tetraciclinas têm rendido um grande número de variantes modificados biossinteticamente e quimicamente, vários dos quais tem sido encontrado em valiosos compostos farmacológicos. A grande maioria desses variantes são semi sintéticos derivados. A síntese total tem sido alcançada pela oxytetraciclina em 1979. Mais recentemente foi desenvolvido um método fácil de sintetização de tetraciclina e relatou compostos de pentaciclina (CHAREST et al., 2005). No entanto, abordagens de biossíntese/fermentação continuam sendo os mais rentáveis métodos de produção em larga escala de tetraciclina. Adicionalmente, com o aumento do conhecimento sobre os genes de tetraciclina e as vias de biossíntese, a engenharia de biossíntese –emergiu como uma nova ferramenta para gerar análogos que podem ser inacessíveis usando somente química sintética. A importância clínica das tetraciclinas e sua gama de atividades biológicas fornecem poderosa motivação para utilização da engenharia metabólica para a meta de desenvolver análogos de tetraciclina superiores (LAUREN, 2009).

A rapidez de um patógeno adquirir resistência à tetraciclina depende de um número de fatores, muitos dos quais são mal definidos. O uso de tetraciclina é muito mais amplo do que a 20-30 anos atrás. O papel do antibiótico na produção de alimentos e no impacto dessa resistência bacteriana em patógenos humanos tem sido um tópico de considerável interesse. Talvez a maior preocupação a longo prazo seja o uso subterapêutico da tetraciclina em tratamentos de condições não infecciosas. O uso a longo prazo de sub-doses coloca significativa pressão seletiva

em bactérias carregadas por seus hospedeiros e no ambiente onde o hospedeiro começou a ser tratado. Uma hipótese pode ser que a tetraciclina será usada cada vez mais contra protozoários parasita de doenças e talvez em doenças de outros parasitas no futuro. Se nada for feito, a utilidade de tetraciclina como um agente antibacteriano fica limitada ao aumento de resistência bacteriana. (ROBERTS, 2003).

## 11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através de estudos tem se observado um número crescente de microrganismos resistentes a tetraciclina. As causas ainda não são totalmente definidas, existem apenas evidências e ainda não há comprovação científica que possa confirmar plenamente os motivos da presença de organismos resistentes a antimicrobianos.

Na presente revisão pode-se observar que uma variedade de regiões do planeta apresenta genes resistentes à tetraciclina em bactérias, e cada vez mais, estudos detectam esses genes distribuídos ao longo dos continentes. Isso leva a acreditar que esses genes de resistência estão por toda a parte e pode-se questionar se estes já estavam presentes há muitos anos ou se vieram com o uso indiscriminado e extensivo desse antibiótico.

Alternar o uso de tetraciclina na saúde humana e animal, bem como nos animais de produção pode ser necessário, se quisermos continuar a utilizar esta classe de antimicrobianos de amplo espectro neste século (CHOPRA, 2001).

Como já colocado neste trabalho, talvez no futuro a tetraciclina seja utilizada somente contra protozoários, porém esta é uma questão ainda obscura. Pois não se sabe o suficiente sobre a ação dessa classe de antibióticos nesses microrganismos.

Uma importante ferramenta de prevenção do desenvolvimento de resistência à antimicrobianos pode ser encontrada nos antibiogramas, que quando utilizados podem auxiliar na escolha do melhor tratamento para determinada infecção microbiana e talvez ajudar a evitar um aumento no número de microrganismos resistentes à antibióticos.

Seria interessante desenvolver um controle mundial sobre a utilização de antimicrobianos de forma coerente e correta.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AARESTRUP, F. M. **Antimicrobial Resistance in Bacteria of Animal Origin.** Washington, USA, Editora ASM Press, 454p., 2005.

AARESTRUP, F. M.; AGERSO, Y.; GERNER-SMIDT, P.; MADSEN, M.; JENSEN, I. B.. **Comparison of Antimicrobial Resistance Phenotypes and Resistance Genes in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* from human in the community, broilers, and pigs in Denmark.** *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 37 127-137p., 2000.

AARESTRUP, F. M.; SEYFARTH, A. M.; EMBORG, H. D.; PEDERSEN, K.; HENDRIKSEN, R. S.; BAGER, F. **Effect of Abolishment of the Use of Antimicrobial Agents fo Growth Promotion on Ocurrence of Antimicrobial Resistance in Fecal Enterococci from Food Animals in Denmark.** *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, p. 2054-2059, Vol. 45, No. 7, 2001.

AGERSO Y., PEDERSEN A G., AARESTRUP F. M. **Identification of Tn5397-like and Tn916-like Transposons and Diversity of the Tetracycline Gene Tet (M) in Enterococci from Humans, Pigs and Poultry.** *J. Antimicrob Chemother.* 57:832-9. 2006.

ARGAST, M.; C. F. BECK. **Tetracycline Uptake by Susceptible *Escherichia coli*.** *Cells. Arch. Microbiol.* 141:260-265, 1985.

BARDEN T. C., BUCKWALTER B. L., TESTA R. T., PETERSEN P. J., LEE V. J. **Glycylcyclines 3. 9-Aminodoxycyclinecarboxamides.** *J. Med Chem.* 37:3205-3211. 1994.

BEDZYK L. A, SHOEMAKER N. B., YOUNG K. E., SALYERS A A . **Insertion and Excision of Bacterioides Conjugative Cromossomal Elements.** *J. Bacteriol.* 174:166-172. 1992.

BERTRAM J., STRATZ M., DURRE P. **Natural Transfer of Conjugative Transposon Tn916 Gram-positive and Gram-negative Bacteria.** J. Bacteriol. 173:443-448. 1991.

BETANCOURT, O.; SCARPA, C.; VILLAGRÁN, K. **Estudio de Resistência de Cepas de *Staphylococcus aureus* Aisladas de Matitis Subclínica Bovina Frente a Cinco Antibióticos em Três Sectores de la IX Región do Chile ( Nota técnica ).** Revista Científica, FCV-LUZ / Vol. XIII, N 5, 413-417, 2003.

BROWN J. T. ROBERTS M. C. **Cloning and Characterization of Tet M from a *Ureaplasma urealyticum* strain.** Antimicrob Agents Chemother. 31:1852-1854. 1987.

BROWN, N. L; EVANS, L. R. **Transposition in Prokaryotes: transposon Tn501.** Res. Microbiol.; 142 9(6): 689-700, 1991.

BUTAYE P., CLOECKAERT A., SCHWARZ S. **Mobile Genes Coding for Efflux-mediated antimicrobial Resistance in Gram-positive and Gram-negative Bacteria.** CODA-CERVA-VAR, Groeselenberg 99, B-1180 Ukkel, Brussels, Belgium. 2003.

BURDETT V. **Purification and Characterization of Tet(M), a protein that Renders Ribosomes Resistant to Tetracycline.** J. Biol. Chem. 266:2872-2877.1991.

CARATOLLI, A. **Plasmid-Mediated Antimicrobial Resistance in *Salmonella enterica*.** Curr. Issues Mol. Biol., 5: 113-122, 2003.

CARATOLLI, A; LUZZI, I; VILLA, L; FILETICI, E. **Distribuição de Sorotipos, Resistência Antimicrobiana e Detecção de Integrans Classe I entre *Samonella entérica* Isolada na Itália.** Segunda Conferência Internacional Virtual sobre Qualidade de Carne Suína – Concórdia, SC, Brasil, Dezembro de 2001.

CHAREST M. G., et al. **A Convergent Enantioselective Route to Structurally**



**Diverse 6-deoxytetracycline Antibiotics.** Science 2005. 308:395-398. 2005.

CHEE-SANFORD, J. C.; AMINOV, R. I.; KRAPAC, I. J.; GARRIGUES-JEANJEAN, N.; MACKIE, R. **Ocurrance and Diversity of Tetracycline Resistance Genes in Lagoons and Groundwater underlying Two Swine production Facilities.** Appl. Environ. Microbiol. 67, 494-502p., 2001.

CHOPRA, I.; T. C. B. HOWE; A. H. LINTON; M. H. RICHMOND; and D.C.E. SPELLER. **The Tetracyclines: Prospects at the Beginning of the 1980`s.** J. Antimicrob. Chemother. 8:5-21.,1981.

CLARK R. B., HE M., FYFE C., LOFLAND D., O'BRIEN W. J., PLAMONDON L., SUTCLIFFE J. A, XIAO X. **8-Azatetracyclines: Synthesis and Evaluation of a Novel Class of Tetracycline Antibacterial Agents.** American Chemical Society. 54:1511-1528. 2011.

CLEWELL D. B., FLANNAGAN S. E., JAWORSKI D. D. **Unconstrained Bacterial Promiscuity: the Tn916-Tn1545 family of Conjugative Transposons.** Trends Microbiol. 3:229-236. 1995.

CHOPRA I., ROBERTS M. C. **Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance.** Microbiol Mol Biol Rev 65:232-60. 2001.

COHEN, S. P.; L. M. McMURRY, D. C. HOOPER, J. S. WOLFSON, S. B. LEVY. **Cross-resistance to Fluoroquinolones in Multiple Antibiotic Resistant ( Mar ) *Escherichia coli* Select by Tetracycline or Chloramphenicol.** Antimicrob. Agents Chemother. 33:1318-1325, 1989.

COLEMANN, N. V. **Research interests – 1. Mobile DNA and Bacterial Evolution.** 2006. Disponível em [http://sydney.edu.au/science/molecular\\_bioscience/coleman/](http://sydney.edu.au/science/molecular_bioscience/coleman/)>. Acessado em 19 jan. 2011.

CONNELL S. R., TRACZ D. M., NIERHAUS K. H., TAYLOR D. E. **Ribosomal**

**Protection Proteins and Their Mechanism of Tetracycline Resistance.** Antimicrob. Agents and Chemother. p. 3675-3681. 2003.

COUTURIER, M; BEX, F; BERGQUIST, P. L; MAAS, W. K. **Identification and Classification of Bacterial Plasmids.** Microbiol rev; 52 (3): 375-395, 1988.

DePOALA A, ROBERTS M. C. **Class D and E Tetracycline Resistance Determinants in Gram-negative Catfish Pond Bacteria.** Mol Cell Probes. 9:311-313. 1995.

FRECH G., SCHWARZ S. **Molecular Analysis of Tetracycline Resistance in *Salmonella enterica* subsp. Enterica Serovars Typhimurium, Enteritidis, Dublin, Choleraesuis, Hadar and Saintpaul: Construction and Application of Specific Gene Probes.** J. Appl Microbiol 89:633-41.2000.

GRAVEL, A; FOURNIER, B; ROY, P. H. **DNA Complexes Obtained with the Integron Integrase *IntI1* at the *attI1* site.** Nucleic Acids Research, Vol. 26, Número 19, 1998. Disponível em <<http://nar.oxfordjournals.org/content/26/19/4347.full.pdf+html>>. Acessando em 18 jan. 2011.

GRECA, A. A. **La resistencia bacteriana y los nuevos antibióticos.** VI Jornadas Internacionales de Medicina Interna – X Jornadas de Medicina Interna del Litoral Argentino, 2000.

GYLES C. L. **Antimicrobial Resistance in Selected Bacteria from Poultry.** Cambridge University Press. Animal Health Research Rev. 9:149-158. 2008.

HELLWEGER L. F., RUAN X., SANCHEZ S. **A Simple Model of Tetracycline Antibiotic Resistance in the Aquatic Environment (with Application to the Poudre River).** Center for Urban Environmental Studies, Department of civil & Environmental Engineering.481: 480-497. 2011.

HILLEN W., BERENS C. **Mechanisms Underlying Expression of Tn10-encoded**

**Tetracycline Resistance.** Annu Rev Microbiol. 48:345-369. 1994.

HILLEN W., SCHOLLMEIER K., GATZ C. **Control of Expression of the Tn10-encoded Tetracycline Resistance Operon.** J. Mol. Biol. 172:185-201. 1984.

HIRSH, D. C.; ZEE, Y. C. **Microbiologia Veterinária.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 446p., 2003.

HOOPER, D. C. **Mechanisms of Action of Antimicrobials : Focus on Fluoroquinolones.** Clinical Infections Diseases; 32 ( Suppl 1 ): S9-15, 2001.

HORINOUCHI S., WEISBLUM B. **Posttranscriptional Modification of mRNA Conformation: Mechanism that Regulates Erythromycin-induced Resistance.** Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 77:7079-7083. 1980.

HOSEK G., LESCHINKSY D. D., IRONS S., SAFRANEK T. J. **Multidrug-resistant *Salmonella* serotype Typhimurium .** United States. Morb Mortal Wkly Rep. 46:308-310. 1997.

HUGUES, L. J.; J. J. STEZOWSKI; R. E. HUGUES. **Chemical and Structural Properties of Tetracycline Derivatives.** J. Am. Chem. Soc. 101: 7655-7657, 1979.

IVES C. L., BOTT K. F., **Analysis of the Tet Gene of Plasmid pCIS7 Isolated from *Bacillus subtilis*.** Gene 94:115-119. 1990.

IVICS, Z; IZSVÁK, Z. **The expanding Universe of Transposon Technologies for Gene and Cell Engineering.** Mobile DNA journal, 2010.

JONES C. S., OSBORNE D. J., STANLEY J. **Enterobacterial Tetracycline Resistance in Relation to Plasmid Incompatibility.** Mol Cell Probes. 6:313-317. 1992.

KAUC L., GOODGAL S. H. **Introduction of Transposon Tn916 DNA into *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus parainfluenzae*.** J. Bacteriol.

171:6625-6628. 1989.

KEHRENBERG C., SALMON S. A., WATTS J. L., SCHWARZ S. **Tetracycline Resistance Genes in Isolates of *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Mannheimia glucosida* and *Mannheimia varigena* from bovine and swine respiratory disease: intergeneric spread of the tet(H) plasmid pMHT1.** J. Antimicrobi Chemother 48:631-40.2001.

KEHRENBERG C., WERCKENTHIN C., SCHWARZ S. **Tn5706, a Transposon-like Element from *Pasteurella multocida* Mediating Tetracycline Resistance.** Antimicrob Agents Chemother 42:2116-8.1998.

KISKER C., HINRICHS W., TOVAR K., HILLEN W., SAENGER W. **The Complex Formed Between Tet Repressor and Tetracycline- Mg Reveals Mechanism of Antibiotic Resistance.** J Mol Biol. 247:260-280. 1995.

KNAPP J. S. JOHNSON S. R., ZENILMAN J. M., ROBERTS M. C., MORSE S. A. **.High-level Tetracycline Resistance Resulting from Tet M in Strains of *Neisseria Species*, *Kingella denitrificans*, and *Eikenella corrodens*.** Antimicrob Agents Chemother. 32: 765-767. 1988.

LAUREN B. P., YI T. **Decoding and Engineering Tetracycline Biosynthesis.** Departament of Chemical and Biomolecular Engineering, University of California, LA. 11(2):69-75. 2009.

LEE C., LANGLOIS B. E., DAWSON K. L. **Detection of Tetracycline Resistance Determinants in Pig Isolates from Three Herds with Different Histories of Antimicrobial Agent Exposure.** Appl Environ Microbiol. 59:1467-1472. 1993.

LEVY S. B. **Tetracycline Resistance Determinants are Widespread.** ASM News 54:418-21. 1988.

LI L-Y, SHOEMAKER N. B., SALYERS A A . **Location and Characteristics of the Transfer Region of Bacteriodes Conjugative Transposon and Regulation of**

**Transfer Genes.** J. Bacteriol. 177:4992-4999. 1995.

LIMA A A M., LIMA N. L., PINHO M. C., BARROS E. A, JR. TEIXEIRA M. J., MARINS M. C. V., GUERRANT R. I. **High Frequency of Strain Multiply Resistant to Ampicilin, Trimethoprim-sulfamethoxazole, Streptomycin, Chloramphenicol, and Tetracycline Isolated from Patients with Shigellosis in Northeastern Brazil During the Period 1988 to 1993.** Antimicrob Agents Chemother. 39:256-259. 1995.

LUNA V. A, ROBERTS M. C. **The Presence of the Tet (O) Gene in a Variety of Tetracycline Determinant Present in Agrobacterium tumefaciens C58.** J. Bacteriol. 181:618-626. 1999.

MANGANELLI R., ROMANO L., RICCI S., ZAZZI M., POZZI G. **Dosage of Tn916 circular intermediates in *Enterococcus faecalis*.** Plasmid. 34:48-57. 1995.

MELENDEZ S. N., HANNING I., HAN J., NAYAK R., CLEMENT A. R., WOOMING A., HERERRA P., JONES F. T., FOLEY S. L., RICKE S. C. ***Salmonella enterica* Isolates from Pasture-raised Poultry Exhibit Antimicrobial Resistance and Class I Integrons.** J. Applied Microbiology. 109:1957-1966. 2010.

MENDES, R. E; CASTANHEIRA , M; PIGNATARI, A. C. C; GALES, A. C. **Metallo-b-lactamases.** J. Bras. Patol. Med. Lab. Vol. 42 número 2. Rio de Janeiro, 2006.

MENDEZ B., TACHIBANA C., LEVY S. B. **Heterogeneity of Tetracycline Resistance Determinants.** Plasmid. 3: 99 -108. 1980.

McMURRAY L. M., LEVY S. B. **Tetracycline Resistance in Gram-positive Bacteria.** Gram-positive Patogens. Washington D. C.: ASM Press, 660-77. 2000.

McMURRAY L. M., PETRUCCI R. E., LEVY S. B. **Active Efflux of Tetracycline Encoded by Four Genetically Different Tetracycline Resistance Determinants in *Escherichia coli*.** Proc Natl Acad Sci USA. 77:3974-7, 1980.

McMURRAY, L.; R. E. PETRUCCI; S. B. LEVY. **Energy-dependent Efflux of**

**Tetracycline Encoded by Four Genetically Different Tetracycline Resistance Determinants in *Escherichia coli*.** Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 77: 3974-3977, 1980.

MULVERY M. R., MARTIN I., PETERS G. A, JOHNSON W. **Genetic Characterization of Antimicrobial Resistance in Canadian Isolates of *Salmonella* serovar Typhimurium DT104.** Antimicrob Agents Chemother. 43:3018-3021. 1999.

NAGLICH J. G., ANDREWS R. E. **Tn916-dependent Conjugal Transfer of pC194 and pUB110 from *Bacillus subtilis* into *Bacillus thuringiensis* subsp israelensis.** Plasmid 20:113-126. 1988.

NEEDHAM C., RAHMAN M., DYKE K. G. H., NOBLE W. C. **An Investigation of Plasmids from *Staphylococcus aureus* that Mediate Resistance to mupirocin and tetracycline.** Microbiology 140:2577-83.1994.

NESIN M., SVEC P., LUPSKI J. R., GODSON G. N., KREISWIRTH B., KORNBLUM J., PROJAN S. J. **Cloning and Nucleotide Sequence of a Chromosomally Encoded Tetracycline Resistance Determinant, tetA(M) from a Pathogenic Methicillin-resistant Strain of *Staphylococcus aureus*.** Antimicrob. Agents Chemother. 34:2273-2276. 1990.

NICKOLICH M. P, SALYERS A.A. Unpublished data.

NORGREN M., SCOTT J. R. **The Presence of Conjugative Transposon Tn916 in the Recipient Strain does not Impede Transfer of a Second Copy of the Element.** J. Bacteriol. 173:319-324. 1991.

NORONHA T. **Resistência Bacteriana.** Conselho Nacional de Farmácia no Estado de São Paulo. Disponível em :  
[http://www.crfsp.org.br/joomla/index.php?view=article&id=2555%3Aresistencia-bacteriana&option=com\\_content&Itemid=60](http://www.crfsp.org.br/joomla/index.php?view=article&id=2555%3Aresistencia-bacteriana&option=com_content&Itemid=60), acessado em 20 de junho de 2011.

ORTH P., SCHNAPPINGER D., HILLEN W., SAENGER W., HINRICHS W.

**Structural Basis of Gene Regulation by the Tetracycline Inducible Tet Repressor-operator System.** Nat Struct Biol. 7:215-219. 2000.

PAULSEN I. T., BROWN M. H., SKURRAY R. A. **Proton-dependent Multidrug Efflux Systems.** Microbiol Rev. 60:575-608. 1996.

PENA, O. A. S.; MATTOS, L.; RESTREPO, A. **Resistencia Bacteriana.** Unidad de Infectologia, Hospital Universitario San Ignacio, 2002.

QUINN P. J.; DONNELLY, W. J. C.; CARTER, M. E.; MARKEY, B. K. **Microbiologia Veterinária e Doenças Contagiosas.** 1 edição. Editora Artmed, 512p., 2005.

RECCHIA G. D., HALL R. M. **Gene Cassettes: a New Class of Mobile Element.** Microbiology. 141: 3015 – 3027. 1995.

ROBERTS M. C. **Plasmid – mediated Tet M in *Haemophilus ducreyi*.** Antimicrob Agents Chemother. 33: 1611-1613. 1989.

ROBERTS M. C. **Oral Bacteria: Reservoirs for Antibiotic Resistance Traits.** APUA Newsl. 15:1-6. 1997.

ROBERTS M. C. **Tetracycline Resistance Determinants: Mechanisms of Action, Regulation of Expression, Genetic Mobility, and Distribution.** FEMS Microbiol Rev 19:1-24. 1996.

ROBERTS M. C. **Tetracycline Therapy: Update.** Depart Pathobiol. University of Washington. 36. 2003

ROBERTS M. C., ACTIS L. A., CROSA J. H. **Molecular Characterization of Chloramphenicol Resistant *Haemophilus parainfluenzae* and *Haemophilus ducreyi*.** Antimicrob Agents Chemother. 28:176-180. 1985.

ROBERTS M. C., CHUNG W., ROE D. E. **Characterization of Tetracycline and Eritromycin Determinants in *Treponema denticola*.** Antimicrob Agents Chemother.

40: 1690-1694. 1996.

ROBERTS M. C., LANSCIARDI J. **Transferable Tet M in *Fusobacterium nucleatum***. Antimicrob Agents Chemother. 34: 1836-1838. 1990.

ROBERTS M. C., SUTCLIFFE J., COURVALIN P., JENSEN L. B., ROOD J., SEPPALA H. **Nomenclature for Macrolide and Macrolide-lincosamide-streptogramin B Resistance Determinants**. Antimicrob Agents Chemother.43:2823-30.1999.

ROE D. E., BRAHAM P., WEINBERG A, ROBERTS M. C. **Characterization of tetracycline Resistance in *Actinobacillus actinomycetemcomitans***. Oral Microbiol Immunol. 10:227-232. 1995.

SALYERS A A, SPEER B. S., SHOEMAKER N. B. **New perspectives on tetracycline resistance**. Mol. Microbiol. 4:151-156. 1990.

SATO, K; SIOMI, H. **Is Canalization More than Just a Beautiful Idea?** Genome Biology 11:109, 2010. Disponível <<http://genomebiology.com/2010/11/3/109>> Acessado em 20 jan. 2011.

SCHWARZ S., CARDOSO M., WEGENER H. C. **Nucleotide Sequence and Phylogeny of the tet (L) Tetracycline Resistance Determinant Encoded by Plasmid pSTE1 from *Staphylococcus hyicus***. Antimicrob Agents Chemother 36:580-8.1992.

SCHWARZ S., GREGORY P. D., WERCKENTHIN C., CURNOCK S., DYKE K. G. H. **A Novel Plasmid from *Staphylococcus epidermidis* Specifying Resistance to Kanamycin, Neomycin and Tetracycline**. J Med Microbiol 45:57-63. 1996.

SCHWARZ S., NOBLE W. C. **Tetracycline Resistance Genes in Staphylococci from the Skin of Pigs**. J Appl Bacteriol 76:320-6. 1994.

SCHWARZ S., ROBERTS M. C., WERCKENTHIN C., PANG Y., LANGE C.



**Tetracycline Resistance in *Staphylococcus* spp.** From Domestic Animals. *Vet Microbiol* 63:217-27.1998.

SENGHAS E., JONES J. M., YAMAMOTO M., GAWRON-BURKE C., CLEWELL D. B. **Genetic Organization of the Bacterial Conjugative Transposon Tn916.** *J. Bacteriol.* 170: 245-249. 1988.

SHOEMAKER N. B., BARBER R., SALYERS A A . **Cloning and Characterization of a *Bacterioides* conjugal Resistance Element Using a Shuttle Cosmid Vector.** *J. Bacteriol.* 171:1294-1302. 1989.

SHOWSH S. A, ANDREWS R. E. **Tetracycline Enhances Tn916-mediated Conjugal Transfer.** *Plasmid.* 28: 213-224. 1992.

SIZEMORE, R. K.; COLWELL, R. R. **Plasmids Carried by Antibiotic Resistant Marine Bacteria.** *Antimicrob. Agents Chemother.* 12, 373-382p., 1977.

SMET, A. J; BYARUGABA, D. K; AMÁBILE-CUEVAS, C. F; HSUEH, P. H; KARIUKI, S; OKEKE, I. N. **A Antimicrobial Resistance in Developing Countries.** Nova lorque, editora Springer, 556p., 2009.

SORUM H., KIMURA-SOMEYA T., YAMAGUCHI A . **Role of the Charge Interaction Between Arg and Asp in the Tn10-encoded Metal-tetracycline/H Antiporter of *Escherichia coli*.** *J. Biol Chem.* 275:210-214. 2000

SPEER B. S., SHOEMAKER N. B., SALYERS A.A. **Bacterial Resistance to Tetracycline: Mechanisms, Transfer, and Clinical Significance.** *Clinical Microbiol. Rev.* 387-399. 1992.

SPINOSA, H.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária.** 4 edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 477-478p., 2006.

STEVENS A M., SHOEMAKER N. B., SALYERS A A . **The Region of a *Bacterioides***

**Conjugal Chromosomal Tetracycline Resistance Element which is Responsible for Production of Plasmidlike forms from Unlinked Chromosomal DNA Might Also be Involved in Transfer of the Element.** J. Bacteriol. 172: 4271-4279. 1990.

TAFUR, J. D.; TORRES, J. A.; VILLEGAS, M. V. **Mecanismos de resistencia a los antibióticos em bacterias Gram negativas.** Asociación Colombiana de Infectología, Volumen 12 N 3, 2008.

THAKUR S., ZHAO S., McDERMOTT P. F., HARBOTTLE H., ABBOTT J., ENGLISH L., GEBREYES W. A., WHITE D. G. **Antimicrobial Resistance, Virulence, and Genotypic Profile Comparison of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* Isolated from Humans and Retail Meats.** Foodborne Pathogens and Disease. 7: 835-844. 2010.

TENOVER, F. C. **Mechanisms of Antimicrobial Resistance in Bacteria.** The American journal of Medicine, Vol. 119 (6A), 2006.

THRELFALL E. J., FROST J. A, WARD L. R., ROWE B. **Epidemic in Cattle and Humans of *Salomonella typhimurium* DT104 with Chromsomally Integrated Multiple Drug Resistance.** Vet Rec. 134:577. 1994.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia.** Trad. Por Roberta Marchiori Martins. 8 edição. Porto Alegre, BRA, 894p., 2005.

TORRES O R., KORMAN R. Z., ZAHLER S. A, DUNNY G. M. **The Conjugative Transposon Tn925: Enhancement of Conjugal Transfer by Tetracycline in *Enterococcus faecalis* and Mobilization of Chromosomal Genes in *Bacillus subtilis* and *E. Faecalis*.** Mol. Gen. Genet. 25:395-400. 1991.

VICENT, C. M. **Transcriptional activity of transposable elements in maize.** BMC Genomics, 11:601, 2010. Disponível em <<http://www.biomedcentral.com/1471-2164/11/601>>. Acessado em 19 jan. 2011.

VRIES L. E., CHRISTENSEN H., SKOV R. L., AARESTRUPP F. M., AGERSO Y.

**Diversity of the Tetracycline Resistance Gene tet(M) and Identification of Tn916 and Tn5801 ( Tn6014) Transposons in Staphylococcus aureus from Humans and Animals.** J. Antimicrob Chemother. 64:490-500. 2009.

WATERS, V. L. **Conjugative transfer in the Dissemination of Beta-lactam and Aminoglycoside Resistance.** Frontier in Bioscience 4: 416-439, 1999.

WASTESON Y., HOIE S., ROBERTS M. C. **Characterization of Antibiotic Resistance in Streptococcus suis.** Vet Microbiol. 41:41-49. 1994.

WERCKENTHIN C., SCHWARZ S., ROBERTS M. C. **Integration of pT181-like Tetracycline Resistance Plasmids Into Large Staphylococcal Plasmids Involves IS257.** Antimicrob Agents Chemother 40:2542-4. 1996.

YAN H., NEOGI S. B., MO Z., GUAN W., SHEN Z., ZHANG S., LI L., YAMASAKI S., SHI L., ZHONG N. **Prevalence and Characterization of Antimicrobial Resistance of foodborne *Listeria monocytogenes* Isolates in Hebei Province of Northern China, 2005 - 2007.** International Journal of Food Microbiology 144: 310-316. 2010

YAMAGUCHI, A.; H. OHMORI; M. KANEKO-OKDERA; T. NOMURA; T. SAWAI. **PH-dependent Accumulation of Tetracycline in *Escherichia coli*.** Antimicrob. Agents Chemother. 35:53-56, 1991.