

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO BIOCÊNCIAS
BACHARELADO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

Renata de Souza Lameira

**RESISTÊNCIA DE BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS EM AMBIENTES
ÁQUATICOS, UMA REVISÃO**

Porto Alegre

2022

Renata de Souza Lameira

**RESISTÊNCIA DE BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS EM AMBIENTES
ÁQUATICOS, UMA REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial à obtenção do título de bacharela em Ciências Biológicas do Instituto de Biociências da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Conforme as normas técnicas da Revista da Biologia - USP.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Sueli Van Der Sand

Coorientadora: Dr^ª Marcela Proença Borba

Porto Alegre

2022

CIP - Catalogação na Publicação

Lameira, Renata
RESISTÊNCIA DE BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS EM
AMBIENTES AQUÁTICOS: UMA REVISÃO. / Renata Lameira. --
2022.
58 f.
Orientadora: Sueli Van Der Sand.

Coorientadora: Marcela Proença Borba.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto
de Biociências, Bacharelado em Ciências Biológicas,
Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. recursos hídricos. 2. genes de resistência. 3.
 β -lactamase. 4. efluente. 5. contaminação aquática. I.
Van Der Sand, Sueli, orient. II. Proença Borba,
Marcela, coorient. III. Título.

Renata de Souza Lameira

**RESISTÊNCIA DE BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS EM AMBIENTES
ÁQUATICOS, UMA REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial à obtenção do título de bacharela em Ciências Biológicas do Instituto de Biociências da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Conforme as normas técnicas da Revista da Biologia - USP.

Porto Alegre, 2022.

BANCA EXAMINADORA:

Sueli Van Der Sand, Professora Titular - Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, UFRGS. E-mail: svands@ufrgs.br

Amanda Muliterno Domingues Lourenço de Lima, Doutora em Microbiologia Agrícola e Ambiental, UFRGS. E-mail: amanda.muliterno@gmail.com

Themis Collares Antunes e Doutora em Microbiologia Agrícola e Ambiental, UFRGS. E-mail: themis.antunes@gmail.com

Aos meus pais, minha base.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais, Marlene e Sérgio, por sempre me amarem e apoiarem, por sonharem junto comigo e me incentivarem, mesmo nos momentos de dificuldade. Ao meu padrinho João Antônio, por me mostrar desde pequena o amor pela biologia e estar sempre presente. Ao Ronaldo, que mesmo distante, foi o irmão que eu precisava, prestando apoio nesta trajetória. Ao Matheus e família, por todo o amor e suporte. À minha filha de quatro patas, Katy, que me confortou durante todo o processo de escrita. Sou grata também aos amigos que a UFRGS me deu, Nikolas, Camila, Cristiane, Rafael, Luís, Caroline, Nicolas, Alvina e Voltaire por todos os momentos compartilhados ao longo desta caminhada. E aos amigos da vida, Natália, Fillipe, Jael, Igor, Gabriel e Guilherme, pelas risadas, carinho e amparo.

Por fim, agradeço à Professora Sueli pela orientação, ensinamentos e paciência. À Marcela, por ter sido mais do que uma coorientadora, sendo não só uma verdadeira amiga, mas praticamente uma irmã mais velha, compartilhando aprendizados, angústias e muitas gargalhadas. A todos os colegas do Laboratório de Microbiologia Aplicada, que fizeram os dias serem mais leves. E à esta banca linda, formada pela Amanda e pela Themis, que se disponibilizaram a participar do encerramento deste ciclo.

As falhas dos homens eternizam-se no bronze,
as suas virtudes escrevemos na água.

William Shakespeare

RESISTÊNCIA DE BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS EM AMBIENTES AQUÁTICOS, UMA REVISÃO.

Renata de Souza Lameira, Marcela Proença Borba, Sueli Van Der Sand

Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande de Sul, Porto Alegre.

Resumo:

A presença de bactérias Gram-negativas resistentes a antimicrobianos em ambientes aquáticos ameaça a saúde humana e animal. A água potável é um direito de todos e atividades antrópicas têm causado impacto nesses ambientes, devido a produção de efluentes domiciliares, industriais, agropecuários e hospitalares que carregam inúmeros poluentes e patógenos para os corpos hídricos. Bactérias carreadoras de genes de resistência foram detectadas em todos os continentes, inclusive em águas de abastecimento público. Bactérias Gram-negativas são de relevante interesse quando se trata de resistência antimicrobiana, devido aos mecanismos de resistência e associações a graves infecções hospitalares. Esta revisão demonstra a necessidade de novos métodos de tratamento de água e gestão eficaz para proteção e restauração dos ecossistemas aquáticos.

Palavras-chave: recursos hídricos, genes de resistência, β -lactamase, efluente, contaminação aquática.

RESISTANCE OF GRAM-NEGATIVE BACTERIA IN AQUATIC ENVIRONMENTS, A REVIEW.

Renata de Souza Lameira, Marcela Proença Borba, Sueli Van Der Sand

Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande de Sul, Porto Alegre.

Abstract:

The presence of antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria in aquatic environments threatens human and animal health. Drinking water is everyone's right and human activities have had an impact on these environments, due to the production of domestic, industrial, agricultural and hospital effluents that carry numerous pollutants and pathogens to water bodies. Bacterial strains carrying antimicrobial resistance genes have been detected on all continents, including public water supplies. Gram-negative bacteria are of relevant interest when it comes to antimicrobial resistance, due to resistance mechanisms and associations with serious nosocomial infections. This review demonstrates the need for new methods of water treatment and effective management for the protection and restoration of aquatic ecosystems.

Key words: water resources, resistance genes, β -lactamase, effluents, water contamination

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	9
2	UMA ANÁLISE SOBRE A ÁGUA MUNDIAL	9
2.1	IMPORTÂNCIA DA ÁGUA PARA A SOCIEDADE	10
2.2	QUANTIDADE E QUALIDADE DA ÁGUA MUNDIAL	11
2.3	PROBLEMAS NO PROCESSO DE DISTRIBUIÇÃO DE ÁGUA DE QUALIDADE	14
3	INFLUÊNCIA ANTRÓPICA NA CONTAMINAÇÃO DO AMBIENTE AQUÁTICO.....	15
3.1	O SETOR AGROPECUÁRIO E SEUS RESÍDUOS	15
3.2	O SETOR INDUSTRIAL E SEUS RESÍDUOS.....	16
3.3	O SETOR HOSPITALAR E SEUS RESÍDUOS.....	17
4	ANTIBIÓTICOS: DE SALVAÇÃO À CONTAMINANTE EMERGENTE .	18
5	RESISTÊNCIA DE BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS.....	19
5.1	MECANISMOS DE RESISTÊNCIA	20
5.2	PRINCIPAIS GRUPOS RESISTENTES DE GRAM-NEGATIVAS.....	21
5.3	GENES DE RESISTÊNCIA EM AMBIENTE AQUÁTICO.....	22
6	RESISTÊNCIA DE BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS A ANTIMICROBIANOS EM AMBIENTES AQUÁTICOS AO REDOR DO GLOBO	23
6.1	RESISTÊNCIA NO CONTINENTE AMERICANO	24
6.2	RESISTÊNCIA NO CONTINENTE EUROPEU	26
6.3	RESISTÊNCIA NO CONTINENTE AFRICANO.....	28
6.4	RESISTÊNCIA NO CONTINENTE ASIÁTICO.....	29
6.5	RESISTÊNCIA NO CONTINENTE ANTÁRTICO E OCEANIA.....	31
6.6	RESISTÊNCIA MUNDIAL: UMA ANÁLISE GERAL	32
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
8	REFERÊNCIAS	34

1 INTRODUÇÃO

A água é o fluido essencial para a vida na terra e direito de todo ser humano (Khan et al., 2018; Li et al., 2019; Woodhouse e Muller, 2017). A ação antrópica proveniente do desenvolvimento sócio-industrial tem propiciado o decaimento da disponibilidade e qualidade de recursos hídricos, uma vez que o uso exacerbado de água, somado à poluição por efluentes e a falta de tratamento adequado, têm sido cada vez mais frequentes (Khan et al., 2018; Peña-Guzmán et al., 2019; Trevisan et al., 2020).

Ademais, o ambiente aquático é considerado um dos principais veículos de transmissão de microrganismos patogênicos (Akpor et al., 2014). Bactérias Gram-negativas são extremamente relevantes quando se trata de resistência bacteriana em ambientes aquáticos, tendo em vista os diversos mecanismos de resistência apresentados e a facilidade de troca de genes de resistência no ambiente em questão (Partridge et al., 2018; Wellington et al., 2013). Isso é um fato preocupante, pois não só promove alterações na população microbiana ambiental como também oferece risco à saúde humana e animal, sendo associadas a graves infecções hospitalares (Berendonk et al., 2015; Fariñas e Martínez-Martínez, 2013; Fouz et al., 2020).

Diante disso, o objetivo do presente trabalho é realizar uma revisão sistemática a respeito da resistência de bactérias Gram-negativas presentes em ambientes aquáticos ao redor do globo, compilando temas envolvidos e utilizando pesquisas publicadas predominantemente entre o período de 2012 a 2022.

2 UMA ANÁLISE SOBRE A ÁGUA MUNDIAL

A água é um dos recursos naturais indispensáveis para a vida na terra, pois além de ser primordial na manutenção dos processos biológicos, físicos e químicos dos ecossistemas (Albert, 2021; Barbosa et al., 2012; Soares e Ferreira, 2017; Westall e Brack, 2018), é de grande valia para a sociedade, apresentando diversos usos, como a produção de energia, desenvolvimento humano e industrial (Li et al., 2019; Nepomilueva, 2017; Zeng et al., 2013). Dentro desses processos, podemos citar o ciclo da água, que ao contrário do que se pensa, é extremamente complexo, envolvendo não apenas mudanças de estado físico, mas grandes trocas de água, entre águas superficiais e massas de águas subterrâneas (Bertrand et al., 2014). Ademais, sabe-se que a maior parte do corpo humano é constituído por água, assim

como aproximadamente $\frac{3}{4}$ do planeta é composto pela hidrosfera, corroborando com a vitalidade da água para a homeostase dos seres deste planeta (Kumar e Puri, 2012; Kılıç, 2020; Patel et al., 2020).

Todavia, a quantidade de água doce disponível para consumo se resume aproximadamente a 0,3%, sendo não só, usufruída pelos seres humanos em suas atividades, mas de fundamental importância para o controle da distribuição das espécies de seres vivos no globo terrestre (Barbosa et al., 2012; Kılıç, 2020; Soares e Ferreira, 2017). A água é um fator abiótico essencial para a modulação climática e formação dos biomas terrestres (Albert et al., 2021). Sua disponibilidade e qualidade promove não só a sobrevivência dos seres vivos, como também favorece a alimentação e reprodução de organismos eucariontes e procariontes. Além de ser um importante agente nos eventos de declínio populacional, seleção, migração e distribuição das espécies (Albert et al., 2021).

2.1 IMPORTÂNCIA DA ÁGUA PARA A SOCIEDADE

O uso da água pode ser resumido nas seguintes categorias: (I) água potável, reconhecida como direito humano; (II) água doméstica, de uso diário, principalmente para higiene, alimentação e cuidados essenciais; (III) produção alimentar, água com finalidade agropecuária; (IV) produção econômica, utilizada para a produção de bens e serviços, principalmente na indústria; e (V) necessidades ambientais, que diz respeito a água utilizada pelo ecossistema, em seu ciclo e na manutenção da vida (Nepomilueva, 2017).

A urbanização e a industrialização trouxeram consigo um inevitável crescimento populacional e, conseqüentemente, uma maior demanda de recursos hídricos. Esse advento também gerou uma grande carga de poluentes, ocasionando a degradação da qualidade da água (Albert et al., 2021; Carvalho et al., 2016; Kılıç, 2020; Khan et al., 2018; Peña-Guzmán et al., 2019) e o agravamento da escassez hídrica ao redor do mundo (Domen et al., 2014; Gosling e Arnell, 2016; Kılıç, 2020). Países da África, Ásia e Europa sofrem com estresse hídrico devido à falta de água disponível em decorrência da distribuição desigual da água nos continentes, ao crescimento populacional e as altas taxas de consumo (Augusto et al., 2012; Carlão, 2018; Jacobi et al., 2016). Isso está altamente relacionado ao uso exacerbado desse recurso pelas diversas áreas da indústria que usufrui ao todo cerca de 20% da água

doce para consumo (Albert et al., 2021; Lal, 2015). Além disso, a utilização de água no setor agropecuário é a principal causa da escassez de água no mundo (Augusto et al., 2012), tendo em vista que o desmatamento tem interferido na sua disponibilidade e que a agricultura consome mais de 70% da água doce apenas para irrigação (Albert et al., 2021; Hatfield, 2015; Lal, 2015). Estima-se que cerca de 80% dessa água retorne à natureza sem tratamento (Nepomilueva, 2017). Já o uso doméstico utiliza aproximadamente 10% deste recurso (Albert et al., 2021; Lal, 2015) e o devolve com uma grande carga de poluentes, como produtos de limpeza e higiene, venenos de uso doméstico, óleo de cozinha e resíduos biológicos, como fezes e urina contendo microrganismos e metabólitos provenientes de fármacos e outras substâncias (Barrios et al., 2015).

Outro ponto a se considerar é a falta de medidas mitigatórias para minimizar os problemas decorrentes da escassez, como tratamento eficaz e saneamento básico (Liu et al., 2017). Contudo, mesmo compreendendo o dilema da escassez e contaminação hídrica, ainda se observa grande dificuldade em sua resolução. Por mais que a gestão de recursos hídricos envolva quase todos os aspectos da economia, como a produção de alimentos, saúde, saneamento básico, indústria, energia e sustentabilidade ambiental, países com baixo Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), seguem em crise. Isso ocorre, pois, os países mais desenvolvidos, que apresentam, tanto uma condição, quanto uma gestão hídrica eficaz, não se preocupam prioritariamente com essas questões, e por consequência não prestam auxílio aos que ainda necessitam (Augusto et al., 2012). Entender a dinâmica da oferta e da procura hídrica de forma global é uma urgência, pois por mais que a água esteja distribuída de forma desigual nos continentes, ainda é um direito de todos e deve ser gerida e negociada entre países como tal (Curmi et al., 2013). Além disso, a retificação dos valores de subsídio dos recursos hídricos para os setores agropecuário e industrial, deve ser realizada, uma vez que por apresentarem vantagens financeiras, não têm interesse em mudar as formas de consumo (Curmi et al., 2013; Grolleau e McCann, 2012).

2.2 QUANTIDADE E QUALIDADE DA ÁGUA MUNDIAL

Muito se questiona a respeito da quantidade e qualidade da água nos continentes, pois, com o rápido avanço socioeconômico, os conflitos entre a oferta e

a procura de água têm se tornado cada vez mais recorrentes. Isso faz com que a água se torne fator determinante para o desenvolvimento de países e regiões (Li et al., 2019; Zeng et al., 2013).

As Américas contam com aproximadamente 41% da água disponível para consumo. Sabe-se que o Brasil apresenta uma condição vantajosa em relação aos recursos hídricos, ocupando o primeiro lugar em quantidade de água doce. O país dispõe de cerca de 12% de toda água doce do planeta (Nascimento, 2016), sendo aproximadamente 70% dessa água presente na Bacia Amazônica (Augusto et al., 2012). Em contrapartida, os Estados Unidos é um dos países que mais consome água no mundo e tem apresentado contaminantes agrícolas e industriais em suas águas (Patel et al., 2020; Viswanathan e Schirmer, 2015). Mesmo com a grande quantidade hídrica, o continente americano ainda conta com a precariedade de suas águas, devido a problemas de poluição e saneamento (Nascimento, 2016).

A Europa possui estimativamente 7% de água doce, sofrendo com a escassez (Augusto et al., 2012; Hunink et al., 2019). Mas, assim como em outros continentes, fatores antrópicos, populacionais e climáticos, têm impactado fortemente na quantidade e qualidade das águas para consumo, fazendo com que seja, muitas vezes, imprópria para uso doméstico (Hunink et al., 2019).

A África é um dos continentes mais prejudicados não só quanto à quantidade, mas na qualidade da água. Estima-se que o continente africano disponha de aproximadamente 10% de água doce mundial (Augusto et al., 2012), e estudos anteriores demonstraram que águas provenientes de diversos ambientes aquáticos africanos são consideradas inseguras e inaceitáveis para consumo humano, fato que se correlaciona diretamente com a pobreza local (Ntouda et al., 2013; Wang et al., 2014).

A Ásia é o continente mais populoso do planeta e por não haver disponibilidade de água proporcional a sua população, resiste a escassez, concentrando 31% de água doce (Augusto et al., 2012; Jacobi et al., 2016), por conseguinte, nos últimos anos muitos dos seus lagos e rios foram sobrecarregados com resíduos efluentes e diversos produtos químicos utilizados no tratamento sanitário, não atendendo aos padrões de qualidade da água (Xu et al., 2016; Zeng et al., 2013). Todavia, contrapondo esse cenário, o Japão conta com ações como a reutilização da água e sistema de drenagens pluviais, o que demonstra a preocupação e valorização desse recurso (Takeuchi & Tanaka, 2020; Viswanathan e Schirmer, 2015).

A Antártica é um continente vulnerável que está em estado crítico quanto às mudanças climáticas atuais, por ser o local de mais baixa temperatura do planeta e o maior dissipador de calor do hemisfério sul, mantendo o equilíbrio global (Hernández et al., 2019). Além disso, tem-se conhecimento de que suas geleiras abrigam a maior parte da água doce da Terra (Augusto et al., 2012).

Estudos que dizem respeito à Oceania, demonstram que o menor continente conta com um pequeno percentual de água doce terrestre (Augusto et al., 2012). Após passar por um grande período de seca, conhecido como “A Seca do Milênio”, que causou grandes impactos ecossistêmicos, econômicos e sociais, a Austrália adotou medidas inovadoras que foram cruciais em sua reabilitação hídrica como a captação de água da chuva, reutilização de água proveniente de banho e limpeza, utilização de esgoto tratado, dentre outras condições. Isso propiciou que esse país se tornasse um referencial quanto ao uso sustentável de recursos hídricos (Grant et al., 2013; Low et al., 2015; Dijk et al., 2013).

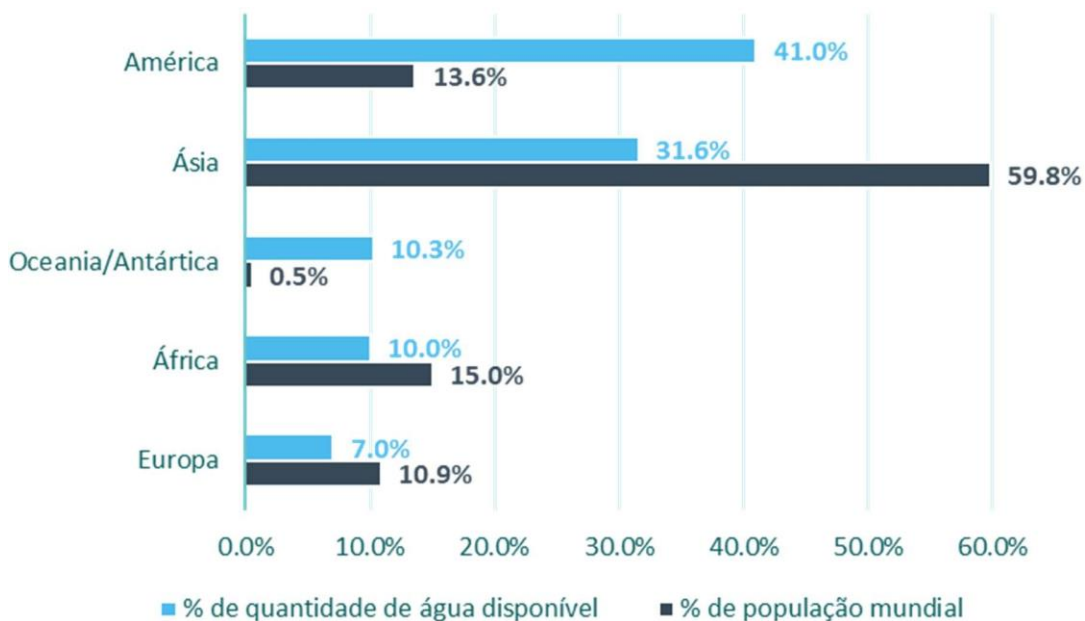


Figura 1. O gráfico demonstra a quantidade percentual de água por percentual populacional nos continentes, segundo Augusto et al., 2012.

2.3 PROBLEMAS NO PROCESSO DE DISTRIBUIÇÃO DE ÁGUA DE QUALIDADE

Embora a água potável seja um direito de todo ser humano (Woodhouse & Muller, 2017), nem todos possuem o acesso mínimo adequado. Uma evidente necessidade são programas de avaliação e gestão da qualidade da água de superfície efetivos que se comprometam de fato a proteger e restaurar a integridade dos ecossistemas aquáticos (Albert et al., 2021; Brooks et al., 2015; Peña-Guzmán et al., 2017; Viswanathan e Schirmer, 2015; Vörösmarty et al., 2013).

O acesso ao sistema hídrico de qualidade, como a água potável e o saneamento permite o progresso no desenvolvimento humano (Cosgrove, 2013). A carência desses recursos é comumente relacionada ao baixo IDH e vem acompanhado de pobreza e desigualdade, o que implica severamente na saúde e educação, visto que, a falta de água limita as possibilidades de crescimento pessoal e profissional (Cosgrove, 2013; Rahayu et al., 2019). A vulnerabilidade hídrica implica no acesso às necessidades básicas como alimentação e higiene, propicia a aquisição de enfermidades e reduz a qualidade de vida. Logo é indispensável a garantia de disponibilidade, acesso, utilização, retenção e estabilidade dos recursos hídricos (Cosgrove, 2013; Lal, 2015; Rahayu et al., 2019).

A ausência de saneamento básico é um desafio que afeta cerca de 25% da população mundial (Silva et al., 2019). Esse conjunto de serviços básicos engloba ações de abastecimento de água, esgotamento sanitário, limpeza e drenagem urbana, controle de vetores de doenças, manejo de resíduos sólidos e tratamento de água (Candido, 2013; Silva et al., 2019).

Mesmo com os múltiplos processos nos sistemas de tratamento de água e efluentes ao redor do mundo, a qualidade hídrica ainda é precária e a falta de acesso à água tratada promove a prevalência de uma diversidade de infecções. Doenças diarreicas são responsáveis pela morte de aproximadamente 2,5 milhões de pessoas anualmente, sendo a segunda maior causa de morte infantil mundial que ocorre devido ao consumo de água inapropriada e a ausência de saneamento, com um índice de cerca de 1,8 milhão de mortes no mundo (Barbosa et al., 2012; Bortoloti et al., 2018; Pandey et al., 2014; Velasco, 2020).

3 INFLUÊNCIA ANTRÓPICA NA CONTAMINAÇÃO DO AMBIENTE AQUÁTICO

Dentre os principais impactos observados em bacias hidrográficas, estão relacionados o uso de água em excesso e a poluição dos ecossistemas (Peña-Guzmán et al., 2019). Poluição causada pelo uso indiscriminado de contaminantes emergentes, que são compostos potencialmente danosos à saúde e ao meio ambiente, como produtos químicos de uso diário naturais e industrializados, produtos farmacêuticos e de higiene pessoal, pesticidas, drogas ilícitas, hormônios, metabólitos, nanomateriais e inclusive genes e mecanismos envolvidos na resistência a antibióticos (Naidu et al., 2016; Noguera-Oviedo e Aga, 2016; Rodriguez-Narvaez et al., 2017; Shao et al., 2018; Teheran et al., 2018; Zainab et al., 2020). Contaminantes, como metabólitos e genes de resistência, não são monitorados durante o tratamento e abastecimento de água, e seu contato direto e constante com o sistema hídrico vêm a provocar graves problemas ambientais (Naidu et al., 2016; Noguera-Oviedo e Aga, 2016; Rodriguez-Narvaez et al., 2017; Teheran et al., 2018). Outro elemento de relevante impacto é a redução da mata nativa para finalidades agropecuárias que propicia a penetração desses contaminantes no ambiente (Bortoloti et al., 2018; Filoso et al., 2017).

A ação antrópica tem contribuído diretamente para a degradação e contaminação aquática (Peña-Guzmán et al., 2019; Velasco, 2020), devido a produção de compostos químicos e biológicos. Esses compostos adentram o ecossistema aquático através da infiltração de efluentes e resíduos como o chorume, proveniente da decomposição de matéria orgânica, contaminando os lençóis freáticos (Barrios et al., 2015; Medeiros et al., 2016). A água residual é caracterizada por apresentar diversos resíduos e suas fontes vão desde lançamento de esgoto doméstico até complexos efluentes industriais e hospitalares, sendo considerado ambiente propício para a proliferação de microrganismos variados, como bactérias Gram-negativas (Khan et al., 2018; Velasco, 2020).

3.1 O SETOR AGROPECUÁRIO E SEUS RESÍDUOS

A agricultura, além de ser o setor que mais consome água no mundo é um dos principais causadores de poluição aquática, sendo conhecida pela grande utilização de agrotóxicos (Evans et al., 2019) e pesticidas (Ippolito e Fait, 2018), que permeiam

e se disseminam no solo. Além disso, o agronegócio apresenta outras consequências como a redução da mata local para a utilização de terras no plantio (Fernandes et al., 2014), fator que interfere vigorosamente nos diversos ciclos biogeoquímicos, dentre eles, o ciclo da água (Hatfield, 2015). A falta de vegetação nativa como matas ciliares, que atuam fornecendo proteção aos corpos hídricos (Bortoloti et al., 2018; Souza et al., 2013; Fernandes et al., 2014; Filoso et al., 2017), afeta a qualidade microbiológica desses ambientes, alterando a permeabilidade do solo e favorecendo eventos de lixiviação e contaminação hídrica por diversas substâncias como antibióticos, agrotóxicos, metais pesados e outros químicos (Barrios et al., 2015; Bortoloti et al., 2018).

Na indústria pecuária e da criação de animais para finalidade alimentícia, o emprego de antibióticos é muito utilizado como condição necessária para garantir a qualidade, segurança contra possíveis patógenos (Carvalho et al., 2021; González-Pleiter et al., 2013; Ji et al., 2012; Manyi-Loh et al., 2018). No entanto, sabe-se que mais de 90% das medicações utilizadas nesta indústria não são completamente metabolizadas pelo organismo animal, sendo liberadas no meio ambiente através de suor, fezes e urina, condição que pode causar bioacumulação dessas substâncias e metabólitos no meio ambiente (Amarasiri et al., 2020; Barrios et al., 2015; Ji et al., 2012). Ainda com relação a esse setor, a aquicultura vem se destacando em diversos países (Watts et al., 2017), todavia a ausência de regulamentação adequada tem levado ao uso indiscriminado de medicamentos antimicrobianos, o que favorece a seleção de patógenos e por consequência, o consumo de peixes infectados (Lulijwa et al., 2020; Lupo et al., 2012; Sellera et al., 2018). Esse tipo de criação necessita de cuidados como a troca periódica da água nas instalações, a fim de evitar ao máximo a proliferação de microrganismos patogênicos ao animal e seres humanos, além da aquisição e troca de genes de resistência devido às substâncias utilizadas (Berendonk et al., 2015; Lulijwa et al., 2020).

3.2 O SETOR INDUSTRIAL E SEUS RESÍDUOS

A indústria favorece o desenvolvimento social nos seus mais diversos ramos, constituindo o setor secundário da economia mundial (Medeiros et al., 2016). Entretanto, além de utilizar grande volume de água, as atividades industriais são responsáveis pela produção de uma vasta quantidade de poluentes emergentes,

como resíduos de fármacos, ácidos, metais pesados, conservantes e outros, que são despejados diariamente na água, sem receber o destino e tratamento adequado (Jordaan e Bezuidenhout, 2016; Naidu et al., 2016). A atividade industrial também é responsável pela emissão de grandes taxas de gases prejudiciais à saúde e ao ambiente, como monóxido e dióxido de carbono, enxofre e ozônio, que são frequentemente liberados no ar e contribuem para o efeito estufa (Brueckner et al., 2014). Os contaminantes gerados pela indústria, ao entrar em contato com o meio ambiente, podem se acumular no solo e na água, causando problemas à biota local e promovendo alterações na comunidade microbiana que são vulneráveis a desequilíbrios químicos e físicos (Barrios et al., 2015; Baquero et al., 2019; Jordaan e Bezuidenhout, 2016; Kraemer et al., 2019).

3.3 O SETOR HOSPITALAR E SEUS RESÍDUOS

Outra grande preocupação está relacionada aos efluentes provenientes do ambiente hospitalar e das Unidades de Tratamento de Saúde, como postos de saúde, clínicas, consultórios médicos e laboratórios de análises clínicas, pois são considerados importantes fontes de disseminação de patógenos virulentos e resistentes (Conte et al., 2017; Coutinho et al., 2014; Hassoun-Kheir et al., 2020; Mota et al., 2018; Walia et al., 2016).

O setor hospitalar recebe e trata pacientes portadores de numerosas enfermidades com cargas diversas de microrganismos e cada tratamento tem sua singularidade podendo ser utilizado mais de um medicamento, como analgésicos, antibióticos, anti-inflamatórios, antivirais e outros (Verlicchi et al., 2012). Sabe-se que casos de infecções hospitalares nas UTIs são cada vez mais comuns, dentre essas infecções as mais frequentes são as dos sistemas: urinário (cistite, uretrite, pielonefrite...) respiratório (pneumonias), sanguíneo (bacteremia e sepse) e em feridas operatórias, comumente associadas ao uso de cateteres, próteses e outros instrumentos médicos (Eichenberger e Thaden, 2019; Mehrad et al., 2015). Essas infecções são causadas por microrganismos resistentes e oportunistas, em sua maior parte, pertencentes ao grupo das bactérias Gram-negativas (Eichenberger e Thaden, 2019; Mehrad et al., 2015; Mota et al., 2018).

A aquisição de infecções por bactérias resistentes, está relacionada com a não atualização científica e a falta de certeza nos diagnósticos pelos responsáveis

médicos somado aos altos níveis de automedicação e não seguimento do tratamento correto por parte dos pacientes (Karlowsky et al., 2017; Loureiro et al., 2016). Fatores como o atraso na administração de medicamentos e o uso inadequado de antibióticos contribuem fundamentalmente para a maior ocorrência dessas infecções (Karlowsky et al., 2017).

Além do mais, locais de tratamento de saúde geram resíduos contaminantes provenientes destas inúmeras ações terapêuticas, juntamente com resquícios de material biológico, como secreções contendo patógenos (Barrios et al., 2015). Isso gera grande preocupação, pois grande parte dos países não distinguem águas residuais hospitalares de efluentes urbanos, sendo ambos descarregados na rede pública de esgoto e encaminhados para a estação de tratamento mais próxima (Verlicchi et al., 2012). Dito isso, se faz necessário a criação e implementação do tratamento diferencial de efluentes hospitalares (Mota et al., 2018).

4 ANTIBIÓTICOS: DE SALVAÇÃO À CONTAMINANTE EMERGENTE

Antibióticos são compostos químicos que revolucionaram não somente o tratamento de doenças infecciosas, reduzindo as taxas de mortalidade (Proia et al., 2018; Rafraf et al., 2016), mas também proporcionaram o aumento da produtividade agrícola mundial (Blair et al., 2015; Breijyeh et al., 2020; Zhuang et al., 2021). Produzidos por meio de bioprospecção química e sintetizados em laboratório, antibióticos são amplamente utilizados contra bactérias, fungos e protozoários, sendo divididos em classes distintas, sendo elas: lactâmicos, glicopeptídeos, quinolonas, rifamicinas, tetraciclina, macrolídeos, aminoglicosídeos, sulfonamidas e polimixinas (Adzitey, 2015; Chaudhary et al., 2013).

Desde sua descoberta em 1928 por Alexander Fleming, o uso de antibióticos têm sido fundamentais para o desenvolvimento social salvando milhares de pessoas da morte por infecções bacterianas através do uso clínico (Breijyeh et al., 2020; Chaudhary et al., 2013; Everage et al., 2014; Fouz et al., 2020; Rossolini et al., 2014). Essas substâncias também possibilitaram o sucesso em procedimentos cirúrgicos em conjunto com métodos de desinfecção. Com o passar dos anos destinaram-se novos usos para antibióticos, na agricultura, para evitar perdas nas plantações por infecções, e na pecuária, como medida de tratamento de doenças (Barrios et al., 2015; González-Pleiter et al., 2013). Além do mais, a busca incessante por novos antimicrobianos e

seus inúmeros testes que exploravam as propriedades de plantas e fungos, proporcionou a descoberta de outros fármacos amplamente utilizados e de grande importância clínica, como antitumorais, antiespasmódicos, analgésicos, dentre outros (Chaudhary et al., 2013;).

Porém, mesmo tendo beneficiado a população ao longo dos anos, sua introdução e intensa utilização acelerou também o aparecimento de microrganismos resistentes aos princípios ativos destes fármacos. Por esse motivo, seu uso indiscriminado é considerado um problema de saúde pública em nível mundial, pois assim como metais pesados e agrotóxicos, os antimicrobianos também atuam viabilizando uma pressão seletiva capaz de selecionar cepas bacterianas resistentes (Ahmed et al., 2018; Coutinho et al., 2014; Garner et al., 2017; Lupo et al., 2012; Nuñez et al., 2012; Padiyara et al., 2018). E quando bactérias entram em contato com esses microrganismos resistentes ou com o meio em que eles vivem, há maior susceptibilidade de ocorrer trocas plasmidiais contendo genes de resistência. Esse fator promove risco à saúde humana e a redução da qualidade de vida, pois cada nova infecção tende a resultar numa menor eficácia terapêutica (Olivares et al., 2013; Stalder et al., 2019). Isso resulta num cabo de guerra evolutivo, onde patógenos selecionados, adquirem resistência adaptativa, ao passo que os seres humanos utilizam novos medicamentos para combatê-los (Coutinho et al., 2014; Garner et al., 2017; Lupo et al., 2012).

5 RESISTÊNCIA DE BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS

Bactérias Gram-negativas são de extrema relevância quando se trata de resistência bacteriana, por apresentarem diversos mecanismos de resistência e estarem associadas a graves infecções (Breijyeh et al., 2020; Eichenberger e Thaden, 2019).

Os mecanismos bacterianos contra compostos químicos provém de um conjunto de elementos de resistência. Em bactérias Gram-negativas, há uma membrana externa à parede celular composta por lipopolissacarídeos, que consiste basicamente em uma endotoxina, o lipídeo A, fornecendo patogenicidade à célula; fosfolipídeos; e proteínas transmembranares, também conhecidas como porinas, que atravessam a membrana promovendo a troca de substâncias. Essa membrana atua formando uma barreira física protetora que torna a parede mais seletiva para a entrada

de moléculas para o meio intracelular, como substâncias antimicrobianas e enzimas hidrolíticas, diferentemente das Gram-positivas que, devido à falta da membrana externa, apresentam maior sensibilidade a antimicrobianos e contam com recursos fisiológicos distintos para se proteger (Breijyeh et al., 2020; Dong et al., 2014; Eichenberger e Thaden, 2019; Hobson et al., 2021; Imai et al., 2019; Livermore, 2012).

5.1 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA

Com relação à resistência bacteriana, podemos classificá-las em resistência intrínseca e resistência adquirida. A resistência intrínseca é inerente à espécie, transmitida verticalmente em suas gerações, de célula-mãe para célula-filha. Já a adquirida, como o nome já diz, provém da aquisição de uma nova característica por meio de alterações genéticas, por meio de mecanismos como conjugação, onde ocorre a transferência de material genético de uma célula para a outra; transformação, em que a célula incorpora elementos genéticos do meio, e transdução, em que um vírus realiza a transferência de fragmentos genéticos de uma célula para a outra (Garner et al., 2017; Hobson et al., 2021; Lupo et al., 2012; Mota et al., 2018; Ruppé et al., 2015; Stalder et al., 2019).

Dentre os tipos de resistência, podemos citar quatro, sendo eles: (I) alteração da permeabilidade da membrana seletiva, reduzindo a capacidade de entrada do antibiótico para o meio intracelular, que pode ocorrer por meio da diminuição ou perda das proteínas de transmembrana (Blair et al., 2015; Loureiro et al., 2016; Martins et al., 2013); (II) alteração do sítio de ação do antimicrobiano, visando impedir a ligação do fármaco aos alvos, ocorre através da aquisição de genes responsáveis por codificar proteínas que inativam ou alteram a ligação ao alvo (Blair et al., 2015; Martins et al., 2013); (III) bombas de efluxo, que atuam expelindo compostos antimicrobianos para o meio extracelular por bombeamento ativo (Blair et al., 2015; Li et al., 2015; Loureiro et al., 2016; Martins et al., 2013; Zgurskaya e Rybenkov, 2019); e (IV) mecanismo enzimático, como a degradação do antimicrobiano por meio de enzimas específicas, como as β -lactamases que atuam hidrolisando ligações do anel β -lactâmico de certos antibióticos (Blair et al., 2015; Loureiro et al., 2016; Martins et al., 2013; Ruppé et al., 2015; Tissera & Lee, 2013). Ademais, combinações de mecanismos de resistência em bactérias Gram-negativas são comuns, normalmente fazendo união entre o mecanismo enzimático, somado às bombas de efluxo e a permeabilidade reduzida da

membrana externa, levando ao que chamamos de multirresistência (Martins et al, 2013).

5.2 PRINCIPAIS GRUPOS RESISTENTES DE GRAM-NEGATIVAS

Compondo o grupo das Gram-negativas com elevado perfil de resistência, destacam-se as enterobactérias, como as espécies da família Enterobacteriaceae, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Serratia spp.*; e as não-fermentadoras como as espécies do gênero *Pseudomonas* e *Acinetobacter* (Fariñas e Martínez-Martínez, 2013; Livermore, 2012; Mehrad et al., 2015; Mota et al., 2018). Atualmente, esses grupos bacterianos são vistos como problema de saúde pública no mundo todo, pois além de serem considerados microrganismos oportunistas, apresentam um complexo perfil de resistência aos mais diversos antimicrobianos. Em 2016 uma lista divulgada pela OMS demonstrou a prioridade de bactérias resistentes a antibióticos como direcionamento à pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos eficazes. Conforme esta lista, bactérias multirresistentes associadas a infecções agudas, como por *A. baumannii*, *P. aeruginosa* e Enterobacteriaceae resistentes a carbapenêmicos estão classificadas como patógenos de prioridade crítica para o desenvolvimento de antibióticos (Tacconeli et al., 2018; Vasoo et al., 2015; WHO, 2017). Os microrganismos referidos, têm apresentado resistência a β -lactâmicos de espectro estendido e sendo produtores de enzimas β -lactamases (ESBL) Essas enzimas são classificadas com base em suas sequências de aminoácidos e seus sítios ativos, divididas em quatro grupos de acordo com a classificação de Amber, sendo eles: classe A, onde se incluem ESBLs como as do tipo TEM, SHV e CTX e as KPCs; a classe B, em que enzimas do tipo NDM, IMP e VIM estão presentes; classe C, tendo enzimas como AmpCs; e a classe D, portando enzimas do tipo OXA (Ghafourian et al., 2015; Öztürk et al., 2015; Philippon et al., 2019). Bactérias como essas apresentam grande importância clínica devido a resistência a medicamentos destinados para multirresistência como o Carbapenem (Coutinho et al., 2014; Fouz et al., 2020; Mehrad et al., 2015; Nasri et al., 2017; Ravi et al., 2014; Santos et al., 2015).

Bactérias como essas podem transferir seus genes de resistência para outras espécies bacterianas. Estudos evidenciaram que o gene de resistência à colistina, *MCR-1*, pode ser prontamente transferido entre cepas de *E. coli*, *K. pneumoniae* e *P.*

aeruginosa (Liu et al., 2016), como também genes de resistência à quinolonas, como *qnrA*, *qnrB* e *qnrS* (Conte et al., 2017) e genes de resistência à outras classes de antibióticos (Xu et al., 2016). Devido a isso, estão relacionados a grande parte das infecções hospitalares notificadas, causando enfermidades difíceis de serem tratadas, que vão desde infecções em feridas cirúrgicas, até septicemia, que resultam no fracasso do tratamento e altas taxas de morbidade e mortalidade (Berendonk et al., 2015; Fariñas & Martínez-Martínez, 2013; Fouz et al., 2020; Huang et al., 2012; Kaye e Pogue, 2015; Marti et al., 2014; Olivares et al., 2013; Silva et al., 2019).

Os microrganismos citados acima, em sua maioria, compõem naturalmente o trato gastrointestinal de seres humanos e animais, que é considerado reservatório substancial de bactérias Gram-negativas (Ahmed et al., 2013; Holmes et al., 2022; Mehrad et al., 2015; Wellington et al., 2013), todavia, muitas dessas espécies conseguem sobreviver no meio ambiente (Barrios et al., 2015; Vaz-Moreira et al., 2014). Isso é alarmante, principalmente levando em questão as dificuldades sanitárias mundiais, pois a ocorrência de poluição fecal, não só ameaça a saúde pública, devido a dificuldade de tratamento de efluentes contendo microrganismos Gram-negativos resistentes associados à doenças, como também, está se tornando um desafio ambiental, uma vez que, patógenos entéricos são comumente identificados no meio ambiente e genes de resistência a antimicrobianos já circulam nos ecossistemas (Barbosa et al., 2012; Bortoloti et al., 2018; Vaz-Moreira et al., 2014).

5.3 GENES DE RESISTÊNCIA EM AMBIENTE AQUÁTICO

Genes de resistência são propagados de forma intraespecífica e interespecífica, sendo expressos quando em contato com um antimicrobiano por meio de diversos mecanismos de resistência bacteriana (Barrios et al., 2015; Lupo et al., 2012). O resistoma bacteriano consiste em múltiplos genes que codificam proteínas com capacidade de resistência ou ligação ao fármaco, tornando-o inativo (Hobson et al., 2021; Perry et al., 2014). Esses genes que compreendem um pequeno fragmento do material genético bacteriano são a principal fonte de resistência aos antimicrobianos, até mesmo de microrganismos patogênicos (Hobson et al., 2021; Perry et al., 2014).

A contaminação por patógenos em ambientes aquáticos é um problema sério (Khan et al., 2018; Pandey et al., 2014) e pode ser oriunda dos mais diversos

organismos, um exemplo disso é a poluição fecal pela avifauna (Ahmed et al., 2016).

Corpos d'água operam como catalisadores na propagação de microrganismos e genes de resistência entre humanos e animais, servindo como via de introdução desses genes nos ecossistemas, que alteram a população microbiana ambiental (Barbosa et al., 2012; Barrios et al., 2015). Desse modo, o ambiente aquático, principalmente composto por águas residuais, procedentes das atividades antrópicas, possui maior eficiência na seleção de populações bacterianas resistentes (Barbosa et al., 2012; Hobson et al., 2021; Lupo et al., 2012; Munck et al., 2015; Stalder et al., 2019), bem como na troca e obtenção de genes (Garner et al., 2017; Lupo et al., 2012).

Sabendo-se disso, a água destinada para consumo, sem o devido tratamento, é um dos principais veículos de transmissão de microrganismos causadores de doenças e genes de resistência. Por oferecer risco à saúde da população, é indispensável a manutenção da qualidade do ambiente como um todo para manter a boa qualidade da água, além da necessidade de fontes seguras de abastecimento (Bortoloti et al., 2018; Jensen e Wu, 2018; Lupo et al., 2012).

6 RESISTÊNCIA DE BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS A ANTIMICROBIANOS EM AMBIENTES AQUÁTICOS AO REDOR DO GLOBO

Ao longo das últimas décadas, estudos têm evidenciado a presença, tanto de bactérias patogênicas, quanto de fármacos e genes de resistência em ambientes aquáticos (Barrios et al., 2015; González-Pleiter et al., 2013; Khan et al., 2018). Isso valida os impactos da ação antrópica nos cursos hídricos ao redor do mundo, causados pelo constante despejo de efluentes provenientes da agropecuária, indústria, unidades de saúde e ambientes domiciliares (Lupo et al., 2012; Velasco, 2020). Além de demonstrar a capacidade da água como veículo de transmissão de organismos causadores de infecções (Barbosa et al., 2012; Hobson et al., 2021; Lupo et al., 2012; Munck et al., 2015; Stalder et al., 2019).

A qualidade microbiológica da água é um importante indicador de potabilidade, mostrando necessária a pesquisa tanto por coliformes fecais, quanto de outros potenciais microrganismos patogênicos presentes no ambiente aquático, visto que estes podem se multiplicar e propagar doenças (Khan et al., 2018; Pandey et al., 2014). Desse modo, é indispensável a obtenção de novas informações referentes às bactérias Gram-negativas encontradas em ambientes aquáticos ao redor do mundo.

6.1 RESISTÊNCIA NO CONTINENTE AMERICANO

Sabe-se que o continente americano possui grande quantidade hídrica quando comparado aos outros continentes. Porém, inúmeras pesquisas por genes de resistência foram feitas em suas águas, sendo identificadas uma diversidade de bactérias Gram-negativas resistentes em uma variedade de cursos hídricos naturais como lagos e rios e efluentes antrópicos como águas residuais (Conte et al., 2017; Kohler et al., 2020; Walia et al., 2016).

A resistência por microrganismos multirresistentes do gênero *Enterobacteriaceae* em lagos e rios urbanos é cada vez mais frequente. As espécies *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Enterobacter cloacae*, resistentes a fluoroquinolonas, aminoglicosídeos, sulfonamidas, polimixinas e cefalosporinas, devido a produção de β -lactamases de espectro estendido (ESBL), portando os genes *bla_{CTX-M}*, *bla_{TEM}* e *bla_{SHV}*, foram detectadas em ambientes aquáticos da Bahia, na região nordeste do Brasil. Além disso, os genes *bla_{VIM}*, *bla_{KPC}* e *bla_{OXA-48}* foram detectados na água, enquanto os genes *qnrS* e *aac-(6)-Ib-cr* associados à resistência à quinolonas, foram identificados tanto em água, quanto em cepas de *E. coli* e *K. pneumoniae* (Bartley et al., 2019). Essas bactérias têm sido encontradas em água bruta proveniente de rios, efluentes sanitários e água tratada. No estado brasileiro do Paraná, amostras de diversas etapas de uma estação de tratamento apresentaram cepas de *E. coli*, *K. pneumoniae* e *K. oxytoca* resistentes à cefalosporinas e carbapenêmicos, portando os genes *bla_{CTX-M}*, *bla_{SHV}*, *bla_{GES}*, além de resistência à quinolonas, pela presença de *gyrA*, *aac-(6)-Ib-cr*, *oqxAB*, *qnrS* e *qnrB* (Conte et al., 2017). Outra pesquisa com amostras oriundas de sete estações de tratamento em Nova Jersey, Maryland, Ohio, Texas, Colorado, norte e sul da Califórnia, nos Estados Unidos, identificou cepas de *E. coli* produtoras de ESBL, resistentes a carbapenêmicos, como imipenem, e outros antibióticos como cefotaxima, ciprofloxacina e ceftazidima, demonstrando também multirresistência. Foram detectados os genes *bla_{VIM}*, *bla_{TEM}*, *bla_{GES}*, *bla_{SHV}*, *bla_{IMP}*, *bla_{OXA}*, *bla_{KPC}*, *bla_{CTX}* e *bla_{NDM}* codificadores de ESBL (Hoelle et al., 2019).

Amostras coletadas de ambientes aquáticos ligados a lagoas impactadas por efluentes urbanos no Rio de Janeiro, Brasil, demonstraram também a presença de *P. aeruginosa* e *K. pneumoniae*, multirresistentes (Coutinho et al., 2014). Além disso, foram encontradas cepas de *E. cloacae* em águas superficiais e residuais portadoras

do gene *bla_{VIM-1}* no Canadá (Kohler et al., 2020). Em Virgínia nos Estados Unidos, amostras de córrego urbano, impactado pelo escoamento de efluentes urbanos e agrícolas, apresentaram genes de resistência às tetraciclinas, *tetO* e *tetW*, relacionados a *E. coli* e resíduos agropecuários como a produção de suínos e bovinos, indústria leiteira e ao tratamento de solos agrícolas (Garner et al., 2017). Em corpos hídricos rurais no nordeste brasileiro, também há relatos de *E. coli* resistente à fluoroquinolonas (Bartley et al., 2019).

Em águas de abastecimento público no estado brasileiro de São Paulo, foram isoladas cepas de *P. aeruginosa* (Saeki et al., 2020), o que constitui uma problemática, visto que essas águas são tratadas e destinadas para consumo. Amostras de esgoto doméstico também demonstraram ser reservatórios de microrganismos resistentes. Um estudo realizado em Buenos Aires, apontou a prevalência de bactérias Gram-negativas, como *E. coli*, *Alcaligenes faecalis* e *Stenotrophomonas maltophilia*, resistentes à β -lactâmicos, como ampicilina, cefalotina (Nuñez et al., 2012). Em amostras de esgoto bruto de Ohio, nos Estados Unidos, além de apresentar cepas de *E. coli* resistentes a fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e sulfonamidas, encontraram também, *K. pneumoniae* resistente à ampicilina (Bartley et al., 2019). Na cidade de León, na Nicarágua, em amostras de água coletadas de poços, também foram isoladas *E. coli* produtoras de ESBL, com prevalência de *bla_{CTX-M-1}*, além de *bla_{OXA}*, *bla_{SHV}* e *bla_{TEM}*, apresentando resistência a diversos antibióticos como ampicilina, ceftazidima, ceftriaxona, cefotaxima, cloranfenicol, ciprofloxacina, gentamicina, ácido nalidíxico e trimetoprim/sulfametoxazol (Amaya et al., 2012).

No ambiente costeiro Paulista, no Brasil, foram isoladas cepas de *E. coli* resistentes à colistina, portadoras do gene *mcr-1* (Fernandes et al., 2017). Fato que corrobora com genes de resistência encontrados em cepas de *E. coli* isoladas de peixes do Oceano Atlântico Brasileiro, onde uma das cepas (ICBECPX8) apresentou resistência a β -lactâmicos, contendo o gene *bla_{CTX-M-55}*, enquanto a outra (ICBECPX6) apresentou resistência adicional à quinolonas, aminoglicosídeos e sulfonamidas, possuindo os genes *bla_{CTX-M-2}*, produtor de ESBL, *gyrA* e *parC* produtores de resistência a quinolonas (Sellera et al., 2018).

Em efluentes hospitalares no Paraná, foram encontradas cepas de *E. coli*, *K. pneumoniae* e *Klebsiella oxytoca* possuindo grande quantidade de genes ESBL e *gyrA*, que conferem resistência a β -lactâmicos e quinolonas respectivamente (Conte et al., 2017). Também foram detectados genes de ESBL, *bla_{CTX-M-9}*, *bla_{SHV}* e *bla_{TEM}* em

E. coli multirresistentes isoladas de esgoto hospitalar na Nicarágua (Amaya et al., 2012). Tanto em efluentes hospitalares quanto nos rios urbanos de Michigan, nos Estados Unidos, foram identificadas espécies multirresistentes de *P. fluorescens*, *K. pneumoniae*, *E. coli* e *E. aerogenes*, com resistência a β -lactâmicos, quinolonas, tetraciclinas e aminoglicosídeos. Genes de ESBL *bla_{SHV}*, *bla_{CTX-M-1}* e *bla_{TEM}* foram detectados (Walia et al., 2016).

6.2 RESISTÊNCIA NO CONTINENTE EUROPEU

Mesmo passando por escassez hídrica, a Europa é um continente formado predominantemente por países de alto desenvolvimento. Todavia, estudos têm revelado a presença de contaminação bacteriana e genes de resistência em ambiente aquático. Em amostras de rios, córregos e outros ambientes de água superficial na Suíça, foram encontradas cepas de *E. coli*, *C. freundii*, *E. kobei*, *K. aerogenes*, *K. variicola* e *R. ornithinolytica*, produtoras de carbapenemases, codificadas pelos genes *bla_{KPC-2}*, *bla_{KPC-3}*, *bla_{NDM-5}*, *bla_{OXA-48}*, *bla_{OXA-181}* e *bla_{VIM-1}*, apresentando multirresistência (Bleichenbacher et al., 2020). Cepas de *E. coli*, contendo genes ESBL, como *bla_{CTX-M}*, também foram isoladas de amostras de água e peixes provenientes do rio Ouche, na França, demonstrando a contaminação fecal e resistência (Bollache et al., 2019).

Em amostras coletadas ao longo do rio Danúbio, foram identificadas cepas de *P. putida*, *P. fluorescens* e *P. aeruginosa*, dentre elas, as espécies *P. putida* e *P. fluorescens* apresentaram resistência a antibióticos como meropenem, imipenem, piperacilina/tazobactam, ciprofloxacina ceftazidima e à cefepima (Kittinger et al., 2016). Ademais, amostras coletadas no rio Lis, em Portugal, próximas a uma estação de tratamento e fazendas de suínos, apresentaram cepas de *K. pneumoniae*, *E. roggenkampii* e *C. freundii* multirresistentes à ciprofloxacina, trimetoprima/sulfametoxazol e β -lactâmicos. Sendo detectados os genes de resistência *bla_{KPC-3}* em *Klebsiella*, *bla_{NDM-1}* em *Enterobacter* e *bla_{GES-5}* em *Citrobacter* (Teixeira et al., 2020). Ainda em águas superficiais, na Alemanha, foram detectados os genes de resistência a sulfonamidas, *sul1* e *sul2*, o gene *dfrA1*, responsável pela resistência à trimetoprima, genes que codificam resistência a macrolídeos *ermB*, além do gene de resistência a β -lactâmicos *ampC* (Stoll et al., 2012).

No Mar Adriático Oriental, na Croácia, foram encontradas *Enterobacteriaceae* resistentes, portadoras de ESBL. As espécies *E. coli*, *E. cloacae* e *K. pneumoniae*

apresentaram variações dos genes *bla*_{TEM}, *bla*_{SHV} e *bla*_{CTX}. Além disso, foram identificadas outras espécies resistentes, sendo elas *E. intermedius*, *E. aerogenes*, *E. amnigenus*, *K. oxytoca*, *C. freundii*, *Proteus vulgaris*, *Pantoea agglomerans*, *Cronobacter sakazakii*, *Raoultella spp.* e *Serratia spp.* (Maravić et al., 2015). Em amostras na região do Tejo, em Portugal, foram encontradas cepas de *E. coli* multirresistentes, os isolados apresentaram resistência às penicilinas pelo gene *bla*_{TEM} e tetraciclinas possuindo genes *tetA* e *tetB*, dentre outros antibióticos (Pereira et al., 2013).

Em estações de tratamento urbanas em Varsóvia, na Polônia, há registros de resistência em água bruta, biorreator e em água tratada. Variantes dos genes de β -lactamase foram detectadas, essas foram, *bla*_{CMY-157}, *bla*_{MOX-13} e *bla*_{FOX-15}. Os genes *bla*_{TEM-12}, *bla*_{TEM-30}, *bla*_{TEM-47/68}, *bla*_{ACT}, incomuns em estações de tratamento, também foram registrados, além de outros, como *bla*_{SHV}. Os microrganismos encontrados foram, *Raoultella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Kluyvera spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Escherichia spp.*, *Serratia sp.*, *Pseudomonas spp.*, *Shewanella sp.*, *Ochrobactrum sp.* e *Acinetobacter spp.* Notou-se uma redução de cepas resistentes na água tratada, porém, ainda sim, essa água apresentou cepas portadoras de ESBL, resistentes a carbapenêmicos (Piotrowska et al., 2019). Estudos em água potável na região norte de Portugal, também indicaram a presença de *Pseudomonas spp.*, todavia, com baixo perfil de resistência (Vaz-Moreira et al., 2012).

Já em efluentes de sistemas de captação urbanos e rurais da Alemanha, foram isoladas *E. coli*, *Aeromonas spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Acinetobacter spp.* e *Pseudomonas spp.*, resistentes à β -lactâmicos, como cefalosporinas. Os isolados de efluentes urbanos apresentaram genes de carbapenemase, *bla*_{VIM}, *bla*_{NDM}, *bla*_{OXA-48}, *bla*_{OXA-51}, *bla*_{GIM}, *bla*_{KPC}, enquanto os provenientes de efluentes rurais apresentaram os genes *bla*_{IMI} e *bla*_{VIM} (Müller et al., 2018).

Em efluentes hospitalares de Portugal, bactérias multirresistentes dos gêneros *Aeromonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Chryseobacterium spp.* e *Myroides spp.* foram identificadas, expressando genes que codificam resistência a aminoglicosídeos, sulfonamidas ou carbapenêmicos, como *aac(6')-Ib-cr*, *qnrB*, *qnrS*, *oqxAB*. Alguns também apresentaram genes codificadores de carbapenemases, *bla*_{IMP}, *bla*_{OXA} e *bla*_{VIM} (Vaz-Moreira et al., 2016). Este tipo de efluente têm apresentado uma prevalência em

Enterobacteriaceae multirresistentes produtoras de ESBL. Em amostras de esgoto hospitalar na cidade Polonesa de Olsztyn, foram isoladas cepas de *E. coli* e *C. freundii*, dentre outras, contendo mais de um gene *bla*, como *bla*_{CTX-M-1}, *bla*_{CTX-M-9}, *bla*_{TEM} e *bla*_{SHV} (Korzeniewska e Harnis, 2013). Em outro estudo na Polônia, cepas de *E. coli* multirresistentes, portando diversos genes *bla*, foram isoladas de efluentes hospitalares (Korzeniewska et al., 2013). Isolados de *E. coli*, *C. freundii*, *K. pneumoniae* de águas residuais do Hospital Universitário de Olomouc, na República Tcheca, apresentaram resistência pela produção de ESBL e *AmpC* (Röderová et al., 2016).

6.3 RESISTÊNCIA NO CONTINENTE AFRICANO

O continente africano é conhecido por ser o mais pobre, por consequência disso, apresenta diversos problemas socioeconômicos, dentre eles, a falta de recursos como saneamento básico, fator que está atrelado a contaminação dos seus cursos hídricos por bactérias patogênicas resistentes. Em amostras de água para consumo oriundas de poços de abastecimento em cidades da Guiné-Bissau, coletadas e avaliadas sazonalmente, foram identificadas bactérias patogênicas resistentes, provenientes de contaminação fecal. Os gêneros encontrados foram *Aquitalea spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Ralstonia spp.*, *Acidovorax spp.*, *Chromobacterium spp.*, *Chryseobacterium spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Xenophilus spp.*, *Arthrobacter spp.*, *Burkholderia spp.*, *Citrobacter spp.*, *Hylemonella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Rhodococcus spp.*, e *Salmonella spp.* Grande parte dos isolados apresentaram multirresistência aos fármacos ampicilina, amoxicilina/ácido clavulânico e gentamicina (Machado e Bordalo, 2014).

Amostras de água oriundas do Rio Soummam, na Argélia, apresentaram cepas de *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenêmicos como amoxicilina, amoxicilina/ácido clavulânico, ticarcilina e ertapenem. As espécies encontradas foram *E. coli*, *K. pneumoniae*, *R. ornithinolytica*, *C. freundii* e *C. braakii*, portando variantes do gene *bla*_{OXA}, como *bla*_{OXA-48}, além dos genes *bla*_{TEM-1} e *bla*_{CTX-M-15} (Tafoukt et al., 2017). Amostras oriundas de lagos nigerianos, apresentaram cepas de *Stenotrophomonas sp.*, *Burkholderia cepacia*, *Shewanella sp.*, *Esfingobacterium sp.*, *Chryseobacterium gleum*. Além de *A. baumannii* contendo o gene *bla*_{NDM}, *P. otitidis* com *bla*_{POM-1}, foram detectados os genes *bla*_{CTX-M-9} e *bla*_{CTX-M-15} (Le Terrier et al.,

2020). Na bacia do rio Mooi, na África do Sul, também há relatos de bactérias Gram-negativas de importância clínica, como *E. coli* e uma variedade de *Pseudomonas spp.*, que demonstra a influência dos efluentes urbanos em suas águas (Jordaan e Bezuidenhout, 2016).

Em peixes do Mar Mediterrâneo, na região da Argélia, também foram isoladas cepas de *A. baumannii* portadoras de genes de resistência a uma diversidade de antibióticos, incluindo carbapenêmicos, como o *bla_{OXA-23}*, além dos genes *aac(6')-Ib* e *aac(3)-I* (Brahmi et al., 2016). Já um estudo utilizando águas residuais e de lavagem de carnes de um abatedouro em Camarões, demonstrou a presença de cepas de *E. coli*, *Salmonella spp.* e *Shigella spp.*, resistentes a três ou mais classes de antibióticos (Esemu et al., 2022).

Efluentes hospitalares ao redor da África, também têm apresentado resistência antimicrobiana. Os genes codificadores de carbapenemases *bla_{KPC}*, *bla_{NDM}* e *bla_{OXA-48}* foram detectados em águas residuais de hospitais da Tunísia (Nasri et al., 2017). Neste mesmo país, amostras de águas residuais oriundas de efluentes sanitários, industriais e hospitalares, demonstraram a presença de ESBL, contendo variantes dos genes *bla_{CTX}*, *bla_{CMY}*, *bla_{SHV}*, *bla_{TEM}*, e *bla_{OXA}*, ou *AmpC* em cepas de *E. coli*, *C. freundii* e *K. pneumoniae* (Said et al., 2016). Estudos também foram realizados em estações de tratamento em Monastir, na Tunísia, utilizando amostras de água residuais antes e após tratamento, evidenciando a não efetividade dos métodos convencionais na eliminação de genes de resistência. Foram detectados uma grande quantidade de genes de ESBL na água tratada, principalmente nas estações que recebiam efluentes hospitalares (Rafraf et al., 2016).

6.4 RESISTÊNCIA NO CONTINENTE ASIÁTICO

A Ásia é o continente mais populoso do planeta e devido a isso, as ações antrópicas têm gerado impactos relevantes na contaminação hídrica por poluentes e patógenos resistentes. Em estações de tratamento de efluentes nas cidades de Pequim, Wuxi e Qingdao, na China, foram detectados genes de resistência à sulfonamidas, *sul1* e *sul2*, e diversas variantes de genes que codificam resistência a tetraciclina, como *tetX*, *tetA*, *tetC*, *tetG*, *tetM*, *tetO* e *tetW* (Ben et al., 2017). Além disso, em amostras de água para abastecimento público, na cidade indiana de Mumbai, foi constatado a contaminação fecal, devido a presença de

Enterobacteriaceae multirresistentes, como *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Salmonella spp.*, *Enterobacter spp.*, e *Serratia spp.*, que apresentaram os genes ESBL, *bla_{TEM}*, *bla_{CTX-M}* e *bla_{SHV}*, sendo resistentes a cefalosporinas de terceira geração (Yelle et al., 2020). Outro estudo na Índia, utilizou amostras de água potável e identificou cepas de *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, e *Acinetobacter spp.* produtoras de ESBL (Devaraj et al., 2016), demonstrando a precariedade das águas próprias para consumo humano.

Estudos com amostras de rios urbanos em Pequim, relataram a presença de genes de resistência às sulfonamidas e tetraciclina, através da expressão dos genes *sul1*, *tetA* e *tetE* (Xu et al., 2016). Na China, também foram encontradas cepas de *E. coli* multirresistentes em amostras oriundas do Rio Dongjiang, com resistência a mais de três antibióticos, como tetraciclina, estreptomicina, cefalosporinas, ampicilina, trimetoprima, sulfonamidas, gentamicina, dentre outros. Os isolados apresentaram diversidade de genes como *sul2*, *aac(6')-Ib-cr-aar-3-dfrA27-aadA16*, *aacA4-catB3-dfrA1* e *aadA2-lnuF*, incomuns em ambientes aquáticos superficiais (Su et al., 2012). Cepas de *Enterobacteriaceae*, dos gêneros *Klebsiella sp.*, *Escherichia sp.*, e *Enterobacter sp.* produtoras de ESBL foram isoladas de águas superficiais urbanas na cidade de Petaling Jaya, na Malásia, sendo detectadas altas quantidades de genes *bla_{CTX-M}* e *bla_{TEM}*, apresentando resistência à cefotaxima, aztreonam e amoxicilina/clavulanato (Tissera e Lee, 2013).

Na China, amostras de água e sedimentos da Baía de Bohai Bay foram analisadas, apresentando genes de resistência a sulfonamidas, tetraciclina e macrolídeos, sendo eles *sul1*, *sul2*, seis variantes de *tet*, *ermB* e *ermC*, além disso, foi constatado maior abundância de genes em sedimento, quando comparado com amostras de água (Niu et al., 2016).

No Paquistão, cepas de *E. coli*, produtoras de ESBL, isoladas de amostras do rio Korang e seus afluentes, córrego Lai, mercados úmidos e águas residuais de tratamento, exibiram os genes *bla_{TEM}* e *bla_{CTX-M}*. Os isolados apresentaram multirresistência a antimicrobianos de variadas classes como aminoglicosídeos, fluoroquinolonas, lincosamidas, penicilinas e tetraciclina (Ahsan et al., 2022). Em águas residuais oriundas da criação de suínos e de um rio receptor, na cidade chinesa de Changzhou, revelaram uma diversidade de cepas bacterianas com genes de resistência a antimicrobianos. Dentre os gêneros encontrados podemos citar, *Treponema spp.*, *Prevotella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Bacteroides spp.*, *Oscillibacter*

spp. e *Arcobacter butzleri*. Com relação aos genes encontrados, pode-se notar grande quantidade de genes conferindo resistência à tetraciclina e aminoglicosídeos, além de outros menos abundantes (Jia et al., 2017), demonstrando a contaminação proveniente da criação de animais.

Bactérias resistentes a antimicrobianos também foram encontradas em amostras de água e águas residuais, foram coletadas dos hospitais em Gaza, na Palestina. Dentre elas, identificou-se a presença de *Enterobacteriaceae* e *Pseudomonas spp.* com produção de ESBL, detectada pelos genes *bla_{OXA}*, *bla_{SHV}*, *bla_{KPC}*, *bla_{TEM}*, *bla_{CTXM}* e *bla_{CTXM-3}* (Abushomar et al., 2022). A ocorrência de bactérias Gram-negativas em corpos hídricos que recebem efluentes hospitalares, foi identificada na Índia. Foram isoladas as espécies *K. oxytoca*, *A. hydrophila*, *E. aerogenes*, *P. aeruginosa*, *E. cloacae*, *P. putida*, *Citrobacter sp.*, *Salmonella sp.* e *A. baumannii*, multirresistentes, porém apenas *E. coli*, *K. pneumoniae* foram produtoras de ESBL, apresentando os genes *bla_{CTX-M}*, *bla_{TEM}*, *bla_{OXA}*, *bla_{CMY}* e *bla_{SHV}* (Pillai et al., 2022). Nas Filipinas, amostras de efluentes hospitalares e águas de rio, apresentaram cepas de *Enterobacteriaceae*, dentre elas *E. coli*, *Klebsiella spp.* e *Enterobacter spp.*, além de *Acinetobacter spp.* e *Pseudomonas spp.* produtoras de carbapenemases, detectaram os genes *bla_{NDM-1}*, *bla_{NDM-7}*, *bla_{OXA-58}*, *bla_{OXA-72}*, dentre outros (Suzuki et al., 2020).

6.5 RESISTÊNCIA NO CONTINENTE ANTÁRTICO E OCEANIA

Não menos importante, os continentes Antártica e Oceania juntos, retêm cerca de 10% das águas superficiais do planeta (Augusto et al., 2012). Além disso, estudos apontaram a presença de genes de resistência bacterianos em suas águas.

Amostras de água próximas a estações de pesquisa da Antártida, demonstraram a presença de *E. coli* produtoras de ESBL, devido a detecção do gene *bla_{CTX-M-1}* e *bla_{CTX-M-15}*, sendo observada resistência a antibióticos como ampicilina, tetraciclina, estreptomicina, trimetoprima/sulfametoxazol e ácido nalidíxico (Hernández et al., 2012). Um estudo recente demonstrou que cepas de *E. coli*, isoladas do mar antártico, apresentaram multirresistência a pelo menos três grupos de antibióticos e produção de ESBL. Dos antibióticos testados, as cepas apresentaram sensibilidade apenas a amicacina (Calisto-Ulloa et al., 2018). Outra pesquisa com amostras costeiras e de mar aberto, identificou coliformes e *E. coli* na

Antártica, apresentando resistência a uma variedade de antibióticos e até mesmo multirresistência (Hernández et al., 2019).

Na Oceania, análises de amostras de um rio Australiano apresentaram genes de resistência a antibióticos como sulfonamidas, contendo os genes *sul1* e *sul2*, trimetoprima, com gene *dfrA1*, cloranfenicol, possuindo gene de resistência *cat2*, além da resistência à β -lactâmicos com gene *ampC* e *bla_{SHV}* (Stoll et al., 2012).

6.6 RESISTÊNCIA MUNDIAL: UMA ANÁLISE GERAL

A presença de microrganismos Enterobacteriaceae e não fermentadores, foi registrada na maior parte dos continentes:

A presença de microrganismos Gram-negativos e genes de resistência foi detectada em variados ambientes como, água bruta de rios e lagos (Bartley et al., 2019; Bleichenbacher et al., 2020; Kohler et al., 2020; Le Terrier et al., 2020; Teixeira et al., 2020), efluentes (Abushomar et al., 2022; Esemu et al., 2022; Müller et al., 2018; Pillai et al., 2022) e até mesmo em água de abastecimento público (Piotrowska et al., 2019; Saeki et al., 2020; Yelle et al., 2020). De acordo com a tabela 1, os microrganismos predominantemente encontrados foram *E. coli*, *Pseudomonas spp.* e *Klebsiella spp.* Ademais, os genes majoritariamente encontrados ao redor do mundo foram os codificadores de enzimas ESBLs, como *bla_{TEM}* e *bla_{CTX}*, conferindo resistência a β -lactâmicos, além de genes fornecedores de resistência a outros antibióticos, como descrito na tabela 2.

Tabela 1. Principais bactérias encontradas em ambientes aquáticos ao redor do mundo.

América	Europa	África	Ásia	Antártida	Oceania
<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	Apenas genes foram encontrados
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Enterobacter spp.</i>	<i>Pseudomonas spp.</i>	<i>Pseudomonas spp.</i>	-	-
<i>E. cloacae</i>	<i>Citrobacter spp.</i>	<i>Acinetobacter spp.</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	-	-
<i>K. oxytoca</i>	<i>Pseudomonas spp.</i>	<i>C. freundii</i>	<i>Enterobacter spp.</i>	-	-
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter spp.</i>	<i>Enterobacter spp.</i>	<i>Acinetobacter spp.</i>	-	-
<i>E. aerogenes</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Salmonella spp.</i>	-	-
<i>P. fluorescens</i>	<i>Aeromonas spp.</i>	<i>Salmonella spp.</i>	Outras	-	-
<i>Alcaligenes faecalis</i>	<i>Raoultella spp.</i>	Outras	-	-	-
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Outras	-	-	-	-

Tabela 2. Principais genes de resistência encontrados em ambientes aquáticos ao redor do mundo.

América	Europa	África	Ásia	Antártida	Oceania
<i>bla_{CTX}</i>	<i>bla_{TEM}</i>	<i>bla_{OXA}</i>	<i>bla_{TEM}</i>	<i>bla_{CTX}</i>	<i>su1</i>
<i>bla_{SHV}</i>	<i>bla_{VIM}</i>	<i>bla_{CTX}</i>	<i>bla_{CTX}</i>	<i>bla_{SHV}</i>	<i>su2</i>
<i>bla_{TEM}</i>	<i>bla_{OXA}</i>	<i>bla_{NDM}</i>	<i>bla_{OXA}</i>	Outros	<i>ampC</i>
<i>bla_{GES}</i>	<i>bla_{CTX}</i>	<i>bla_{TEM}</i>	<i>su1</i>	-	Outros
<i>bla_{KPC}</i>	<i>bla_{KPC}</i>	<i>aac-(6)-Ib-cr</i>	<i>su2</i>	-	-
<i>bla_{OXA}</i>	<i>bla_{NDM}</i>	<i>aac-(3)-I</i>	<i>tetA</i>	-	-
<i>bla_{VIM}</i>	<i>ampC</i>	<i>ampC</i>	<i>tetC</i>	-	-
<i>aac-(6)-Ib-cr</i>	<i>qnrB</i>	-	<i>tetO</i>	-	-
<i>gyrA</i>	<i>qnrS</i>	-	<i>aac-(6)-Ib-cr</i>	-	-
<i>qnrB</i>	<i>su1</i>	-	<i>ermB</i>	-	-
<i>qnrS</i>	<i>su2</i>	-	<i>ermC</i>	-	-
<i>mcr-1</i>	<i>tetA</i>	-	Outros	-	-
<i>parC</i>	<i>tetB</i>	-	-	-	-
<i>tetO</i>	Outros	-	-	-	-
<i>tetW</i>	-	-	-	-	-
Outros	-	-	-	-	-

Tanto a presença de espécies multirresistentes listadas como bactérias de prioridade crítica (Tacconeli et al., 2018; Vasoo et al., 2015; WHO, 2017), quanto a ocorrência de genes de resistência a antibióticos (Ghafourian et al., 2015; Öztürk et al., 2015; Philippon et al., 2019), sugerem uma problemática voltada para a contaminação aquática por meio de resíduos resultantes da ação antrópica (Peña-Guzmán et al., 2019; Zainab et al., 2020), que ameaça a saúde pública, visto que, infecções por esses microrganismos são difíceis de serem tratadas, levando ao fracasso terapêutico, devido a falta de sensibilidade dessas bactérias a diversos antibióticos (Barbosa et al., 2012; Bortoloti et al., 2018; Olivares et al., 2013; Stalder et al., 2019; Vaz-Moreira et al., 2014). Isso corrobora com a necessidade da criação e a implementação de tratamentos diferenciais de efluentes, visando a retirada ou diminuição desses microrganismos e genes considerados contaminantes emergentes (Bortoloti et al., 2018; Jensen e Wu, 2018; Noguera-Oviedo e Aga, 2016; Rodriguez-Narvaez et al., 2017; Teheran et al., 2018).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A água é o recurso essencial para a vida na Terra. Efluentes provenientes dos processos de urbanização e a industrialização têm sido cruciais para a contaminação e escassez hídrica. Águas superficiais atuam não só como reservatório, mas como via de disseminação de genes de resistência a antimicrobianos no meio ambiente. A ocorrência de bactérias Gram-negativas e genes de resistência a antimicrobianos no ambiente aquático sugerem a presença de antibióticos nos ecossistemas, promovendo o surgimento de novas cepas resistentes. Devido a isso, bactérias Gram-negativas resistentes a antimicrobianos em ambiente aquático são um desafio mundial

que sugere a necessidade de novas iniciativas políticas a respeito do uso e tratamento hídrico.

8 REFERÊNCIAS

Abushomar, R., Zeitoun, M., Sittah, G. A., Fayad, A. A., Abbara, A., El Achi, N., & Elmanama, A. 2022. Antimicrobial Resistant Bacteria in Health Care Facilities: Exploring Links With Water, Sanitation, and Hygiene in Gaza, Palestine. *Iproceedings*, 8(1): e37246 <https://doi.org/10.2196/37246>

Adzitey F. 2015. Antibiotic Classes and Antibiotic Susceptibility of Bacterial Isolates from Selected Poultry; A Mini Review. *World Veterinary Journal*, 5(3): 36-41.

Ahmed W, Zhang Q, Lobos A, Senkbeil J, Sadowsky MJ, Harwood VJ, Saeidi N, Marinoni O, Ishii S. 2018. Precipitation influences pathogenic bacteria and antibiotic resistance gene abundance in storm drain outfalls in coastal sub-tropical waters. *Environment International*, 116: 308-318. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.04.005>

Ahsan, A., Rehman, T. A. U., Irshad, H., Shahzad, M. A., Siddique, A., Jamil, A., & Ali, A. 2022. Antibiotic resistance pattern and molecular detection of ESBL-associated genes in *E. coli* from surface and wastewater of Islamabad capital territory, Pakistan. *Journal of Water and Health*. <https://doi.org/10.2166/wh.2022.216>

Akpor OB, Otohinoyi DA, Olaolu TD, Aderiye BI. 2014. Pollutants in Wastewater Effluents: Impacts and Remediation Processes. *International Journal of Environmental Research and Earth Science*, 3(3): 050-059. : <https://www.researchgate.net/publication/261834688>

Albert JS, Destouni G, Duke-Sylvester SM, Magurran AE, Oberdorff T, Reis RE, Winemiller KO, Ripple WJ. 2021. Scientists' warning to humanity on the freshwater biodiversity crisis. *Ambio*, 50: 85-94. <https://doi.org/10.1007/s13280-020-01318-8>

Amarasiri M, Sano D, Suzuki S. 2019. Understanding human health risks caused by antibiotic resistant bacteria (ARB) and antibiotic resistance genes (ARG) in water

environments: Current knowledge and questions to be answered. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 50(19): 2016-2059.

Amaya E, Reyes D, Paniagua M, Calderón S, Rashid MU, Colque P, Kühn I, Möllby R, Weintraub A, Nord CE. 2012. Antibiotic resistance patterns of *Escherichia coli* isolates from different aquatic environmental sources in León, Nicaragua. *Clinical Microbiology and Infection*, 18: E347-E354. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03930.x>

Augusto LGS, Gurgel IGD, Neto HFC, Melo CH, Costa AM. 2012. O contexto global e nacional frente aos desafios do acesso adequado à água para consumo humano. *Ciência & Saúde Coletiva*, 17(6): 1511-1522.

Barbosa CC, Fernandes AP, Saraiva GKV, Costa FEC, Loyola ABAT. 2012. Qualidade microbiológica da água consumida em bebedouros de uma unidade hospitalar no Sul de Minas. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 4(1): 200-211. <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/7386>

Barrios RLA, Sierra CAS, Morales JDCJ. 2015. Bacterias resistentes a antibióticos en ecosistemas acuáticos. *Producción + Limpia*, 10(2): 160-172.

Bartley PS, Domitrovic N, Moretto VT, Santos CS, Ponce-Terashima R, Reis MG, Barbosa LM, Blanton RE, Bonomo RA, Perez F. 2019. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 100(6): 1369-1377. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.18-0726>

Baquero, F., Coque, T. M., Martínez, J. L., Aracil-Gisbert, S., & Lanza, V. F. 2019. Gene transmission in the one health microbiosphere and the channels of antimicrobial resistance. *Frontiers in Microbiology*, 10: 2892. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02892>

Ben W, Wang J, Cao R, Yang M, Zhang Y, Qiang. 2017. Distribution of antibiotic resistance in the effluents of ten municipal wastewater treatment plants in China and the effect of treatment processes. *Chemosphere*, 172: 392-398. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.01.041>

Berendonk TU, Manaia CM, Merlin C, Fatta-Kassinos D, Cytryn E, Walsh F, Bürgmann H, Sørum H, Norström M, Pons M, Kreuzinger N, Huovinen P, Stefani S, Schwartz T, Kisand V, Baquero F, Martinez JL. 2015. Tackling antibiotic resistance: the environmental framework. *Nature Reviews*, 13: 310-317. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3439>

Bertrand G, Siergieiv D, Ala-Aho P, Rossi PM. 2014. Environmental tracers and indicators bringing together groundwater, surface water and groundwater-dependent ecosystems: importance of scale in choosing relevant tools. *Environmental Earth Science*, 72: 813-827. <https://doi.org/10.1007/s12665-013-3005-8>

Blair JMA, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJV. 2015. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature Reviews Microbiology*, 13: 42-51. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3380>

Bleichenbacher, S., Stevens, M. J., Zurfluh, K., Perreten, V., Endimiani, A., Stephan, R., & Nüesch-Inderbinen, M. 2020. Environmental dissemination of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in rivers in Switzerland. *Environmental pollution*, 265: 115081. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115081>

Bollache L, Bardet E, Depret G, Motreuil S, Neuwirth C, Moreau J, Hartmann A. 2019. Dissemination of CTX-M-Producing Escherichia coli in Freshwater Fishes from a French Watershed (Burgundy). *Frontiers in Microbiology*, 9:3239. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.03239>

Bortobolti KCS, Melloni R, Marques PS, Carvalho BMF, Andrade MC. 2018. Qualidade microbiológica de águas naturais quanto ao perfil de resistência de bactérias heterotróficas a antimicrobianos. *Engenharia Sanitária e Ambiental*, 23(4): 717-725. <https://doi.org/10.1590/S1413-41522018169903>

Bortoloti KCS, Melloni R, Marques PS, Carvalho BMF, Andrade MC. 2018. Qualidade microbiológica de águas naturais quanto ao perfil de resistência de bactérias heterotróficas a antimicrobianos. *Engenharia Sanitária e Ambiental*, 23(4): 717-725. <https://doi.org/10.1590/S1413-41522018169903>

Brahmi S, Touati A, Cadière A, Djahmi N, Pantel A, Sotto A, Lavigne J, Dunyach-Remy C. 2016. First Description of Two Sequence Type 2 *Acinetobacter baumannii* Isolates Carrying OXA-23 Carbapenemase in *Pagellus acarne* Fished from the Mediterranean Sea near Bejaia, Algeria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60(4): 2513-2515. <https://doi.org/10.1128/AAC.02384-15>.

Breijyeh Z, Jubeh B, Karaman R. 2020. Resistance of Gram-Negative Bacteria to Current Antibacterial Agents and Approaches to Resolve It. *Molecules*, 25: 1340. <https://doi.org/10.3390/molecules25061340>

Brooks BW, Lazorchak JM, Howard MDA, Johnson MV, Morton SL, Perkins DAK, Reavie ED, Scott GI, Smith SA, Steevens JA. 2015. Are Harmful Algal Blooms Becoming the Greatest Inland Water Quality Threat to Public Health and Aquatic Ecosystems. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 35(1): 6-13. <https://doi.org/10.1002/etc.3220>

Brueckner S, Miró L, Cabeza LF, Pehnt M, Laevemann E. 2014. Methods to estimate the industrial waste heat potential of regions – A categorization and literature review. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 38: 164-171. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rser.2014.04.078>

Calisto-Ulloa N, Gómez-Fuentes C, Muñoz P. 2018. Resistencia a antibióticos en bacterias recolectadas en agua de mar en las proximidades de bases antárticas. *Anales Instituto Patagonia (Chile)*, 46(3): 29-39. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-686X2018000300029>

Candido JL. 2013. Falhas no Mercado e Regulação no Saneamento Básico. *Informe Econômico*, 30(2): 85-89.

Carlão LFB. 2018. A escassez de água no mundo não é mais uma hipótese ou teoria: é o alerta para a mudança do modelo de desenvolvimento humano. *LEOPOLDIANUM*, 123: 37-47.

Carvalho CT, Junior RM, Américo-Pinheiro JHP. 2016. O uso indiscriminado de antibióticos e os impactos nos ambientes aquáticos. Fórum Ambiental de Alta Paulista, 12(2): 123-131. <https://doi.org/10.17271/1980082712220161406>

Carvalho JJV, Boaventura FG, Silva ACR, Ximenes RL, Rodrigues LKC, Nunes DAA, Souza VKG. 2021. Bactérias multirresistentes e seus impactos na saúde pública: Uma responsabilidade social. Research, Society and Development, 10(6): 6, e58810616303. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i6.16303>

Chaudhary HS, Soni B, Shrivastava AR, Shrivastava S. 2013 Diversity and Versatility of Actinomycetes and its Role in Antibiotic Production. Journal of Applied Pharmaceutical Science, 3: S83-S94. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2013.38.S14>

Conte D, Palmeiro JK, Nogueira KS, Lima TMR, Cardoso MA, Pontarolo R, Pontes FLD, Dalla-Costa LM. 2017. Characterization of CTX-M enzymes, quinolone resistance determinants, and antimicrobial residues from hospital sewage, wastewater treatment plant, and river water. Ecotoxicology and Environmental Safety, 136: 62-69. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecoenv.2016.10.031>

Cosgrove W. 2013. Water Futures: the evolution of water scenarios. Current Opinion in Environmental Sustainability, 5: 559-565. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cosust.2013.10.001>

Coutinho FH, Silveira CB, Pinto LH, Salloto GRB, Cardoso AM, Martins OB, Vieira RP, Clementino MM. 2014. Antibiotic Resistance is Widespread in Urban Aquatic Environments of Rio de Janeiro, Brazil. Microbiology of Aquatic Systems, 68: 441-452. <https://doi.org/10.1007/s00248-014-0422-5>

Curmi E, Richards K, Fenner R, Allwood JM, Kopec GM, Bajzelj B. 2013. An integrated representation of the services provided by global water resources. Journal of Environmental Management 129: 456-462. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jenvman.2013.07.031>

Devaraj DV, Sivasubramaniyan J, Banu S. 2016. A study on extended spectrum β lactamase & metallo β lactamase producing bacteria from drinking water sources in and around Kelambakkam. *Indian Journal of Microbiology Research*, 3(3): 255-261. <https://doi.org/10.5958/2394-5478.2016.00056.X>

Djik AIJM, Beck HE, Crosbie RS, Jeu RAM, Liu YY, Podger GM, Timbal B, Viney NR. 2013. The Millennium Drought in southeast Australia (2001-2009): Natural and human causes and implications for water resources, ecosystems, economy, and society. *Water Resources Research*, 49: 1040-1057. <https://doi.org/10.1002/wrcr.20123>

Domen JK, Stringfellow WT, Camarilo MK, Gulati S. 2014. Fog water as an alternative and sustainable water resource. *Clean Technologies Environmental Policy*, 16: 235-249. <https://doi.org/10.1007/s10098-013-0645-z>

Dong H, Xiang Q, Gu Y, Wang Z, Paterson NG, Stansfeld PJ, He C, Zhang Y, Wang W, Dong C. 2014. Structural basis for outer membrane lipopolysaccharide insertion. *Nature*, 513:52-57. <https://doi.org/10.1038/nature13464>

Eichenberger EM, Thaden JT. 2019. Epidemiology and Mechanisms of Resistance of Extensively Drug Resistant Gram-Negative Bacteria. *Antibiotics*, 8: 37. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8020037>

Esemu, S. N., Aka, T. K., Kfusi, A. J., Ndip, R. N., & Ndip, L. M. 2022. Multidrug-Resistant Bacteria and Enterobacteriaceae Count in Abattoir Wastes and Its Receiving Waters in Limbe Municipality, Cameroon: Public Health Implications. *BioMed Research International*. <https://doi.org/10.1155/2022/9977371>

Evans AEV, Mateo-Sagasta J, Qadir M, Boelle E, Ippolito A. 2019. Agricultural water pollution: key knowledge gaps and research needs. *Current Opinion in Environmental Sustainability*, 36: 20-27. <https://doi.org/10.1016/j.cosust.2018.10.003>

Everage TJ, Boopathy R, Nathaniel R, LaFleur G, Doucet J. 2014. A survey of antibiotic-resistant bacteria in a sewage treatment plant in Thibodaux, Louisiana, USA.

International Biodeterioration & Biodegradation, 95: 2-10.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ibiod.2014.05.028>

Farinãs MC, Martínez-Martínez L. 2013. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gram negativos no fermentadores. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 31(6): 402-409.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.03.016>

Fernandes JF, Souza ALT, Tanaka MO. 2014. Can the structure of a riparian forest remnant influence stream water quality? A tropical case study. Hydrobiologia, 724: 175-185. <https://doi.org/10.1007/s10750-013-1732-1>

Fernandes MR, Sellera FP, Esposito F, Sabino CP, Cerdeira L, Lincopan N. 2017. Colistin-Resistant mcr-1-Positive *Escherichia coli* on Public Beaches, an Infectious Threat Emerging in Recreational Waters. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 61: e00234-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.00234-17>.

Filoso S, Bezerra MO, Weiss KCB, Palmer MA. 2017. Impacts of forest restoration on water yield: A systematic review. PLoS ONE, 12(8): e0183210. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183210>

Fouz N., Pangesti KNA., Yasir M., Al-Malki AL., Azhar EI., Hill-Cawthorne GA., Ghany MAE. 2020. The Contribution of Wastewater to the Transmission of Antimicrobial Resistance in the Environment: Implications of Mass Gathering Settings. Trop. Med. Infect. Dis. (1):33. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed5010033>

Garner E, Benitez R, Wagoner E, Sawyer R, Schaberg E, Hession WC, Krometis LH, Badgley BD, Pruden A. 2017. Stormwater loadings of antibiotic resistance genes in an urban stream. Water Research, 123: 144-152.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.watres.2017.06.046>

Ghafourian, S., Sadeghifard, N., Soheili, S., & Sekawi, Z. 2015. Extended spectrum beta-lactamases: definition, classification and epidemiology. *Current Issues in Molecular Biology*, 17(1): 11-22. <https://doi.org/10.21775/cimb.017.011>

González-Pleiter M, Soledad Gonzalo S, Rodea-Palomares I, Leganés F, Rosal R, Boltes K, Marco E, Fernández-Piña F. 2013. *Water Research*, 47: 2050-2064. <http://dx.doi.org/10.1016/j.watres.2013.01.020>

Gosling SN, Arnell NW. 2016. A global assessment of the impact of climate change on water scarcity. *Climatic Change*, 134: 371-385. <https://doi.org/10.1007/s10584-013-0853-x>

Grant SB, Fletcher TD, Feldman D, Saphores J, Cook PLM, Stewardson M, Low K, Burry K, Hamilton AJ. 2013. Adapting Urban Water Systems to a Changing Climate: Lessons from the Millennium Drought in Southeast Australia. *Environmental Science & Technology*, 47: 10727-10734. <http://dx.doi.org/10.1021/es400618z>

Grolleau G, McCann LMJ. 2012. Designing watershed programs to pay farmers for water quality services: Case studies of Munich and New York City. *Ecological Economics*, 76: 87-94. <https://doi.org/10.1016/j.ecolecon.2012.02.006>

Hassoun-Kheir N, Stabholz Y, Kreft J, Cruz R, Romalde JL, Nesme J, Sørensen SJ, Smets BF, Graham D, Paul M. 2020. Comparison of antibiotic-resistant bacteria and antibiotic resistance genes abundance in hospital and community wastewater: A systematic review. *Science of the Total Environment*, 743: 140804. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140804>

Hatfield JL. 2015. Environmental Impact of Water Use in Agriculture. *Agronomy Journal*, 107: 1554-1556. <https://doi.org/10.2134/agronj14.0064>

Hernández F, Calisto-Ulloa N, Gómez-Fuentes C, Gómez M, Ferrer J, González-Rocha G, Bello-Toledo H, Botero-Coy AM, Boix C, Ibáñez M, Montory M. 2019. Occurrence of antibiotics and bacterial resistance in wastewater and sea water from

the Antarctic. *Journal of Hazardous Materials*, 363: 447-456.
<https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2018.07.027>

Hernández, F. E. L. I. X., Calisto-Ulloa, N., Gómez-Fuentes, C., Gómez, M., Ferrer, J., González-Rocha, G., ... & Montory, M. 2019. Occurrence of antibiotics and bacterial resistance in wastewater and sea water from the Antarctic. *Journal of hazardous materials*, 363: 447-456. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2018.07.027>

Hernández J, Stedt J, Bonnedahl J, Molin Y, Drobni M, Calisto-Ulloa N, Gomez-Fuentes C, Astorga-España MS, González-Acuña D, Waldenström J, Blomqvist M, Olsena B. 2012. Human-Associated Extended-Spectrum -Lactamase in the Antarctic. *Applied and Environmental Microbiology*, X: 2056-2058.
<https://doi.org/10.1128/AEM.07320-11>

Hobson C, Chan AN, Wright GD. 2021. The Antibiotic Resistome: A Guide for the Discovery of Natural Products as Antimicrobial Agents. *Chemical Reviews*, 121: 3464–3494. <https://dx.doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c01214>

Hoelle, J., Johnson, J. R., Johnston, B. D., Kinkle, B., Boczek, L., Ryu, H., & Hayes, S. 2019. Survey of US wastewater for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Journal of water and health*, 17(2): 219-226. <https://doi.org/10.2166/wh.2019.165>

Holmes CL., Anderson MT., Mobley HLT., Bachmana MA. 2022. Pathogenesis of Gram-Negative Bacteremia. *Clin Microbiol Rev* 34:e00234-20.
<https://doi.org/10.1128/CMR.00234-20>

Huang X, Frye JG, Chahine MA, Glenn LM, Ake JA, Su W, Nikolich MP, Lesho EP. 2012. Characteristics of Plasmids in Multi-Drug-Resistant Enterobacteriaceae Isolated during Prospective Surveillance of a Newly Opened Hospital in Iraq. *PLoS ONE* 7(7): e40360. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040360>

Hunink J, Simons G, Suárez-Almiñana S, Solera A, Andreu J, Giuliani M, Zamberletti P, Grillakis M, Koutroulis A, Tsanis I, Schasfoort F, Contreras S, Ercin E, Bastiaanssen W. 2019. A Simplified Water Accounting Procedure to Assess Climate Change Impact

on Water Resources for Agriculture across Different European River Basins. *Water*, 11: 1976. <https://doi.org/10.3390/w11101976>

Imai Y, Meyer KJ, Iinishi A, Favre-Godal Q, Green R, Manuse S, Caboni M, Mori M, Niles S, Ghiglieri M, Honrao C, Ma X, Guo JJ, Makriyannis A, Linares-Otoya L, Böhringer N, Wuisan ZG, Kaur H, Wu R, Mateus A, Typas A, Savitski MM, Espinoza JL, O'Rourke A, Nelson KE, Hiller S, Noinaj N, Schäberle TF, D'Onofrio A, Lewis K. 2019. A new antibiotic selectively kills Gram-negative pathogens. *Nature*, 576: 459-470. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1791-1>

Ippolito A, Fait G. 2019. Pesticides in surface waters: from edge-of-field to global modelling. *Current Opinion in Environmental Sustainability*, 36: 78-84. <https://doi.org/10.1016/j.cosust.2018.10.023>

Jacobi PR, Empinotti VL, Schmidt L. 2016. Water Scarcity and Human Rights. *Ambiente e Sociedade*, 19(1): 12016. <http://dx.doi.org/10.1590/1809-4422ASOCeditorialV1912016>

Jensen O, Wu H. 2018. Urban water security indicators: Development and pilot. *Environmental Science and Policy*, 83: 33-45. <https://doi.org/10.1016/j.envsci.2018.02.003>

Ji X, Shen Q, Liu F, Ma J, Xu G, Wang Y, Wu M. 2012. Antibiotic resistance gene abundances associated with antibiotics and heavy metals in animal manures and agricultural soils adjacent to feedlots in Shanghai, China. *Journal of Hazardous Materials*, 235-236: 178-185. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2012.07.040>

Jia S, Zhang X, Miao Y, Zhao Y, Ye L, Li B, Zhang T. 2017. Fate of antibiotic resistance genes and their associations with bacterial community in livestock breeding wastewater and its receiving river water. *Water Research*, 124: 259-268. <http://dx.doi.org/10.1016/j.watres.2017.07.061>

Jordaan K, Bezuidenhout CC. 2016. Bacterial community composition of an urban river in the North West Province, South Africa, in relation to physico-chemical water quality.

Environmental Science and Pollution Research, 23: 5868-5880.
<https://doi.org/10.1007/s11356-015-5786-7>

Karlowsky JA, Hoban DJ, Hackel MA, Lob SH, Sahm DF. 2017. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative ESKAPE pathogens isolated from hospitalized patients with intra-abdominal and urinary tract infections in Asia-Pacific countries: SMART 2013-2015. *Journal of Medical Microbiology*, 66: 61-69. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000421>

Kaye KS, Pogue JM. 2015. Infections Caused by Resistant Gram-Negative Bacteria: Epidemiology and Management. *Pharmacotherapy*, 35(10): 949-962.
<https://doi.org/10.1002/phar.1636>

Khan K, Lu Y, Saeed MA, Bilal H, Sher H, Khan K, Ali J, Wang P, Uwizeyimana H, Baninla Y, Li Q, Liu Z, Nawab J, Zhou Y, Su C, Liang R. 2018. Prevalent fecal contamination in drinking water resources and potential health risks in Swat, Pakistan. *Journal of Environmental Sciences*, 72: 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.jes.2017.12.008>

Kılıç Z. 2020. The importance of water and conscious use of water. *International Journal of Hydrology*, 4(5), 239-241. <https://doi.org/10.15406/ijh.2020.04.00250>

Kittinger C, Lipp M, Baumert R, Folli B, Koraimann G, Toplitsch D, Liebmann A, Grisold AJ, Farnleitner AH, Kirschner A, Zarfel G. 2016. Antibiotic Resistance Patterns of *Pseudomonas* spp. Isolated from the River Danube. *Frontiers in Microbiology*, 7: 586.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00586>

Kohler, P., Tijet, N., Kim, H. C., Johnstone, J., Edge, T., Patel, S. N., ... & Melano, R. G. 2020. Dissemination of Verona Integron-encoded Metallo- β -lactamase among clinical and environmental Enterobacteriaceae isolates in Ontario, Canada. *Scientific reports*, 10(1): 1-10. | <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75247-7>

Korzeniewska E, Harnisz M. 2013. Beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in hospital effluents. *Journal of Environmental Management*, 123: 1-7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jenvman.2013.03.024>

Korzeniewska E, Korzeniewska A, Harnisz M. 2013. Antibiotic resistant *Escherichia coli* in hospital and municipal sewage and their emission to the environment. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 91: 96-102. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecoenv.2013.01.014>

Kraemer, S. A., Ramachandran, A., & Perron, G. G. 2019. Antibiotic pollution in the environment: from microbial ecology to public policy. *Microorganisms*, 7(6): 180. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7060180>

Kumar M, Puri A. 2012. A review of permissible limits of drinking water. *Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 16(1): 40-44. <https://doi.org/10.4103/0019-5278.99696>

Lal R. 2015. World Water Resources and Achieving Water Security. *Agronomy Journal*, 107: 1526-1532. <https://doi.org/10.2134/agronj15.0045>

Le Terrier, C., Masseron, A., Uwaezuoke, N. S., Edwin, C. P., Ekuma, A. E., Olugbeminiyi, F., ... & Nordmann, P. 2020. Wide spread of carbapenemase-producing bacterial isolates in a Nigerian environment. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 21: 321-323. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.10.014>

Li D, Zhao J, Govindaraju RS. 2019. Water benefits sharing under transboundary cooperation in the Lancang-Mekong River Basin. *Journal of Hydrology*, 577: 123989. <https://doi.org/10.1016/j.jhydrol.2019.123989>

Li X, Plésiat P, Nikaido H. 2015. The Challenge of Efflux-Mediated Antibiotic Resistance in Gram-Negative Bacteria. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(2): 337-418. <https://doi.org/10.1128/CMR.00117-14>.

Liu Y-Y., Wang Y., Walsh TR., Yi L-X., Zhang R., Spencer J., Doi Y., Tian G., Dong B., Huang H., Yu L-F., Gu D., Ren H., Chen X., Lv L., He D., Zhou H., Liang Z., Liu J-H., Shen J. 2016. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1

in animals and human beings in China: A microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis* 16:161-168. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00424-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00424-7)

Liu J, Yang H, Gosling SN, Kummu M, Flörke M, Pfister S, Hanasaki N, Wada Y, Zhang X, Zheng C, Alcamo J, Oki T. 2017. Water scarcity assessments in the past, present, and future. *Earth's Future*, 5: 545-559. <https://doi.org/10.1002/2016EF000518>.

Livermore DM. 2012. Current Epidemiology and Growing Resistance of Gram-Negative Pathogens. *Korean Journal of Internal Medicine*, 27: 128-142. <http://dx.doi.org/10.3904/kjim.2012.27.2.128>

Loureiro RJ, Roque F, Rodriguez AT, Herdeiro MT, Ramalheira E. 2016. O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*, 34(1): 77-84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsp.2015.11.003>

Low KG, Grant SB, Hamilton AJ, Gan K, Saphores J, Arora M, Feldman DL. 2015. Fighting drought with innovation: Melbourne's response to the Millennium Drought in Southeast Australia. *WIREs Water*, 2: 315-328. <https://doi.org/10.1002/wat2.1087>

Lulijwa, R., Rupia, E. J., & Alfaro, A. C. 2020. Antibiotic use in aquaculture, policies and regulation, health and environmental risks: a review of the top 15 major producers. *Reviews in Aquaculture*, 12(2), 640-663. <https://doi.org/10.1111/raq.12344>

Lupo A, Coyne S, Berendonk TU. 2012. Origin and evolution of antibiotic resistance: the common mechanisms of emergence and spread in water bodies. *Frontiers in Microbiology*, 3: 18. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00018>

Machado A, Bordalo AA. 2014. Prevalence of antibiotic resistance in bacteria isolated from drinking well water available in Guinea-Bissau (West Africa). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 106: 188-194. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecoenv.2014.04.037>

Manyi-Loh, C., Mamphweli, S., Meyer, E., & Okoh, A. 2018. Antibiotic use in agriculture and its consequential resistance in environmental sources: potential public health implications. *Molecules*, 23(4): 795. <https://doi.org/10.3390/molecules23040795>

Maravic A, Skocibusic M, Cvjetan S, Šamanic I, Fredotovic Z, Puizina J. 2015. Prevalence and diversity of extended-spectrum-β-lactamase-producing Enterobacteriaceae from marine beach waters. *Marine Pollution Bulletin*, 90: 60-67. <http://dx.doi.org/10.1016/j.marpolbul.2014.11.021>

Marti E, Variatza E, Balcazar JL. 2014. The role of aquatic ecosystems as reservoirs of antibiotic resistance. *Trends in Microbiology*, 22(1): 36-41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2013.11.001>

Martins A, Hunyadi A, Amaral L. 2013. Mechanisms of Resistance in Bacteria: An Evolutionary Approach. *The Open Microbiology Journal*, 7: 53-58. <https://doi.org/10.2174/1874285801307010053>

Medeiros AC., Lima MO., Guimarães RM. 2016. Assessment of the quality of water for consumption by river-bank communities in areas exposed to urban and industrial pollutants in the municipalities of Abaetetuba and Barcarena in the state of Pará, Brazil. *Ciência & Saúde Coletiva*, 21(3):695-708. <https://doi.org/10.1590/1413-81232015213.26572015>

Mehrad B, Clark NM, Zhanel GG, Lynch JP. 2015. Antimicrobial Resistance in Hospital-Acquired Gram-Negative Bacterial Infections. *CHEST*, 147 (5): 1413-1421. <https://doi.org/10.1378/chest.14-2171>

Mota FS, Oliveira HA, Souto RCF. 2018. Perfil e prevalência de resistência aos antimicrobianos de bactérias Gram-negativas isoladas de pacientes de uma unidade de terapia intensiva. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, 50(3): 270-207. <https://doi.org/10.21877/2448-3877.201800740>

Muller H, Sib E, Gajdiss M, Klanke U, Lenz-Plet F, Barabasch V, Albert C, Schallenberg A, Timm C, Zacharias N, Schmithausen RM, Engelhart S, Exner M,

Parcina M, Schreiber C, Bierbaum G. 2018. Dissemination of multi-resistant Gram-negative bacteria into German wastewater and surface waters. *FEMS Microbiology Ecology*, 94: fiy057. <https://doi.org/10.1093/femsec/fiy057>

Munck C, Albertsen M, Telke A, Ellabaan M, Nielsen PH, Sommer MOA. 2015. Limited dissemination of the wastewater treatment plant core resistome. *Nature Communications*, 6:8452. <https://doi.org/10.1038/ncomms9452>

Naidu R, Espana VAA, Liu Y, Jit J. 2016. Emerging contaminants in the environment: Risk-based analysis for better management. *Chemosphere*, 154: 350-357. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.03.068>

Nascimento ED, 2016. Resistência Bacteriana em Reservatórios do Semiárido Brasileiro: Caracterização, Ações para Vigilância Ambiental, Prevenção e Educação em Saúde. Tese Desenvolvimento e Meio Ambiente UFRN.

Nasri E, Subirats J, Sánchez-Melsió A, Mansour HB, Borrego CM, Balcázar JL. 2017. Abundance of carbapenemase genes (*bla_{KPC}*, *bla_{NDM}* and *bla_{OXA-48}*) in wastewater effluents from Tunisian hospitals. *Environmental Pollution*, 229: 371-374. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2017.05.095>

Nepomilueva D. 2017. Water scarcity indexes: water availability to satisfy human needs. Thesis Helsinki Metropolia University of Applied Sciences.

Niu Z, Zhang K, Zhang Y. 2016. Occurrence and distribution of antibiotic resistance genes in the coastal area of the Bohai Bay, China. *Marine Pollution Bulletin*, 107: 245-250. <http://dx.doi.org/10.1016/j.marpolbul.2016.03.064>

Noguera-Oviedo K, Aga DS. 2016. Lessons learned from more than two decades of research on emerging contaminants in the environment. *Journal of Hazardous Materials*, 316: 242-251. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2016.04.058>

Ntouda J, Sikodf F, Ibrahim M, Abba I. 2013. Access to drinking water and health of populations in Sub-Saharan Africa. *Comptes Rendus Biologies*, 336: 305-309. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crvl.2013.06.001>

Nuñez L, Tornello C, Puentes N, Moretton J. 2012. Bacterias resistentes a antibióticos en aguas grises como agentes de riesgo sanitario. *Revista Ambiente e Água*, 7(1): 235-243. <http://dx.doi.org/10.4136/ambi-agua.638>

Olivares J, Bernardini A, Garcia-Leon G, Corona F, Sanchez MB, Martínez JL. 2013. The intrinsic resistome of bacterial pathogens. *Frontiers in Microbiology*, 4: 103. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00103>

Öztürk, H., Ozkirimli, E., & Özgür, A. 2015. Classification of beta-lactamases and penicillin binding proteins using ligand-centric network models. *PloS one*, 10(2): e0117874. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117874>

Padiyara P, Inoue H, Sprenger M. 2018. Global Governance Mechanisms to Address Antimicrobial Resistance. *Infectious Disease*, 11: 1-4. <https://doi.org/10.1177/1178633718767887>

Pandey PK, Kass PH, Soupir ML, Biswas S, Singh VP. 2014. Contamination of water resources by pathogenic bacteria. *AMB Express*, 4: 51. <https://doi.org/10.1186/s13568-014-0051-x>

Partridge SR, Kwong SM, Firth N, Jensen SO. 2018. Mobile Genetic Elements Associated with Antimicrobial Resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, 31(4): e00088-17. <https://doi.org/10.1128/CMR.00088-17>

Patel AI., Hecht CE., Cradock A., Edwards MA., Ritchie LD. 2020. Drinking Water in the United States: Implications of Water Safety, Access, and Consumption. *Annu. Rev. Nutr.* 2020. 40:345-73. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-122319-035707>

Peña-Guzmán C, Ulloa-Sánchez S, Mora K, Helena-Bustos R, Lopez-Barrera E, Johan Alvarez J, Manuel Rodriguez-Pinzón M. 2019. *Journal of Environmental Management*, 237: 408-423. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2019.02.100>

Peña-Guzmán CA, Melgarejo J, Prats D, Torres A, Martínez S. 2017. Urban Water Cycle Simulation/Management Models: A Review. *Water*, 9: 285. <https://doi.org/10.3390/w9040285>

Pereira A, Santos A, Tação M, Alves A, Henriques I, Correia A. 2013. Genetic diversity and antimicrobial resistance of *Escherichia coli* from Tagus estuary (Portugal). *Science of the Total Environment*, 461-462: 65-71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.04.067>

Perry JA, Westman EL, Wright GD. 2014. The antibiotic resistome: what's new? *Current Opinion in Microbiology*, 21: 45-50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mib.2014.09.002>

Philippon, A., Jacquier, H., Ruppé, E., & Labia, R. 2019. Structure-based classification of class A beta-lactamases, an update. *Current Research in Translational Medicine*, 67(4): 115-122. <https://doi.org/10.1016/j.retram.2019.05.003>

Pillai, D., & Kalasseril, S. G. 2022. Genetic diversity and prevalence of extended spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in aquatic environment receiving untreated hospital effluents. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1398021/v1>

Piotrowska M, Kowalska S, Popowska M. 2019. Diversity of β -lactam resistance genes in gram-negative rods isolated from a municipal wastewater treatment plant. *Annals of Microbiology*, 69: 591-601. <https://doi.org/10.1007/s13213-019-01450-1>

Proia L, Anzil A, Borrego C, Farrèd M, Llorca M, Sanchis J, Bogaerts P, Balcázar JL, Servais P. 2018. Occurrence and persistence of carbapenemases genes in hospital and wastewater treatment plants and propagation in the receiving river. *Journal of Hazardous Materials*, 358: 33-43 <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2018.06.058>

Rafrat ID, Lekunberri I, Sanchez-Melsio A, Aouni M, Borrego CM, Balcazar JL. 2016. Abundance of antibiotic resistance genes in five municipal wastewater treatment plants

in the Monastir Governorate, Tunisia. *Environmental Pollution*, 219: 353-358.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2016.10.062>

Rahayu P, Rini EF, Soedwiwahjono. 2019. Domestic Water Adequacy of Surakarta, Indonesia: Is it Prone to Vulnerability? *Environment and Urbanization Asia*, 10(1): 81-98. <https://doi.org/10.1177/0975425318821807>

Ravi A, Avershina E, Ludvigsen J, L'Abée-Lund TM, Rudi K. 2014. Integrons in the Intestinal Microbiota as Reservoirs for Transmission of Antibiotic Resistance Genes. *Pathogens*, 3: 238-248. <https://doi.org/10.3390/pathogens3020238>

Röderová M, Sedláková MH, Pudová V, Hricová K, Silová R, Imwensi PEO, Bardoň J, Kolář M. 2016. Occurrence of bacteria producing broad-spectrum beta-lactamases and qnr genes in hospital and urban wastewater samples. *New Microbiologica*, 39(2): 124-133.

Rodriguez-Narvaez OM, Peralta-Hernandez JM, Goonetilleke A, Bandala. 2017. Treatment technologies for emerging contaminants in water: A review. *Chemical Engineering Journal*, 323: 361-380. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cej.2017.04.106>

Rossolini GM, Arena F, Pecile P, Pollini S. 2014. Update on the antibiotic resistance crisis. *Current Opinion in Pharmacology*, 18: 56-60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2014.09.006>

Ruppé E, Woerther P, Barbier F. 2015. Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. *Annals of Intensive Care*, 5: 21. <https://doi.org/10.1186/s13613-015-0061-0>

Saeki EK, Yamada AY, Souza IA, Araujo LA, Anversa L, Kobayashi RKT, Nakazato G. 2020. Pesquisa fenotípica dos fatores de virulência em *Pseudomonas aeruginosa* isolados de água de abastecimento público. *Scientia Plena*, 16(6): 067502. <https://doi.org/10.14808/sci.plena.2020.067202>

Said LB, Jouini A, Alonso CA, Klibi N, Dziri R, Boudabous A, Slama KB, Torres C. 2016. Characteristics of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)- and pAmpC beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae of water samples in Tunisia. *Science of the Total Environment*, 550: 1103-1109. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.01.042>

Santos IAL, Nogueira JMR, Mendonça FCR. 2015. Mecanismos de resistência antimicrobiana em *Pseudomonas aeruginosa*. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, 47: 5-12. <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/15160>

Sellera FP, Fernandes MR, Moura Q, Carvalho MPN, Lincopan N. 2018. Marine Pollution Bulletin, 135: 183-186. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2018.07.012>

Shao, S., Hu, Y., Cheng, J., & Chen, Y. 2018. Research progress on distribution, migration, transformation of antibiotics and antibiotic resistance genes (ARGs) in aquatic environment. *Critical reviews in biotechnology*, 38(8): 1195-1208. <https://doi.org/10.1080/07388551.2018.1471038>

Silva ES, Oliveira DD, Lopes AP. 2019. Acesso ao Saneamento básico e Incidência de Cólera: uma análise quantitativa entre 2010 e 2015. *Saúde Debate*, 43: 121-136. <https://doi.org/10.1590/0103-11042019S309>

Soares EM, Ferreira RF. 2017. Avaliação da qualidade da água e a importância do saneamento básico no Brasil. *Revista Meio Ambiente e Sustentabilidade*, 13(6): 51-76. <https://doi.org/10.22292/mas.v13i6.762>

Souza ALT, Fonseca DG, Libório RA, Tanaka MO. 2013. Influence of riparian vegetation and forest structure on the water quality of rural low-order streams in SE Brazil. *Forest Ecology and Management*, 298: 12-18. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foreco.2013.02.022>

Stalder T, Press MO, Sullivan S, Liachko I, Top EM. 2019. Linking the resistome and plasmidome to the microbiome. *The ISME Journal*, 13: 2437-2446. <https://doi.org/10.1038/s41396-019-0446-4>

Stoll C, Sidhu JPS, Tiehm A, Toze S. 2012. Prevalence of Clinically Relevant Antibiotic Resistance Genes in Surface Water Samples Collected from Germany and Australia. *Environmental Science & Technology*, 46: 9716–9726. <https://doi.org/10.1021/es302020s>

Su H, Ying G, Tao R, Zhang R, Zhao J, Liu Y. 2012. Class 1 and 2 integrons, sul resistance genes and antibiotic resistance in *Escherichia coli* isolated from Dongjiang River, South China. *Environmental Pollution*, 169: 42-49. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2012.05.007>

Suzuki, Y., Nazareno, P. J., Nakano, R., Mondoy, M., Nakano, A., Bugayong, M. P., ... & Yano, H. 2020. Environmental presence and genetic characteristics of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from hospital sewage and river water in the Philippines. *Applied and environmental microbiology*, 86(2): e01906-19. <https://doi.org/10.1128/AEM.01906-19>

Taconelli, E., Carrara, E., Savoldi, A., Harbarth, S., Mendelson, M., Monnet, D. L., ... & Zorzet, A. 2018. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet Infectious Diseases*, 18(3): 318-327. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30753-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3)

Tafoukt R, Touati A, Thongpan Leangapichart T, Sofiane Bakour S, Jean-Marc Rolain J. 2017. Characterization of OXA-48-like-producing Enterobacteriaceae isolated from river water in Algeria. *Water Research*, 120: 185-189. <http://dx.doi.org/10.1016/j.watres.2017.04.073>

Takeuchi H, Tanaka H. 2020. Water reuse and recycling in Japan - History, current situation, and future perspectives. *Water Cycle*, 1: 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.watcyc.2020.05.001>

Teheran M, Naghdi M, Brar SKm Verna M, Surampalli RY. 2018. Emerging contaminants: Here today, there tomorrow! *Environmental Nanotechnology, Monitoring & Management*, 10: 122-126. <https://doi.org/10.1016/j.enmm.2018.05.010>

Teixeira, P., Tacao, M., Pureza, L., Gonçalves, J., Silva, A., Cruz-Schneider, M. P., & Henriques, I. 2020. Occurrence of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in a Portuguese river: blaNDM, blaKPC and blaGES among the detected genes. *Environmental Pollution*, 260: 113913. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.113913>

Tissera S, Lee SM. 2013. Isolation of Extended Spectrum β -lactamase (ESBL) Producing Bacteria from Urban Surface Waters in Malaysia. *Malaysian Journal of Medical Sciences*, 20(3): 14-22. <https://doi.org/10.14808/sci.plena.2020.067202>

Trevisan DP, Bispo PC, Almeida D, Imani M, Balzter H, Moschini LE. 2020. Environmental vulnerability index: An evaluation of the water and the vegetation quality in a Brazilian Savanna and Seasonal Forest biome. *Ecological Indicators*, 112: 106163. <https://doi.org/10.1016/j.ecolind.2020.106163>

Vasoo, S., Barreto, J. N., & Tosh, P. K. 2015. Emerging issues in gram-negative bacterial resistance: an update for the practicing clinician. In *Mayo clinic proceedings*. Elsevier, 90(3): 395-403. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.12.002>

Vaz-Moreira I, Nunes OC, Manaia CM. 2014. Bacterial diversity and antibiotic resistance in water habitats: searching the links with the human microbiome. *FEMS Microbiology Reviews*, 38: 761-778. <https://doi.org/10.1111/1574-6976.12062>

Velasco MF. 2020. Surface water Treatment for the attendance of Riverside Communities of the Brazilian Amazon. *International Journal of Advanced Engineering Research and Science*, 7(3): 87-99. <https://dx.doi.org/10.22161/ijaers.73.15>

Verlicchi, P., Al Aukidy, M., Galletti, A., Petrovic, M., & Barceló, D. 2012. Hospital effluent: investigation of the concentrations and distribution of pharmaceuticals and environmental risk assessment. *Science of the total environment*, 430, 109-118. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.04.055>

Viswanathan CV, Schirmer M. 2015. Water quality deterioration as a driver for river restoration: a review of case studies from Asia, Europe and North America.

Environmental Earth Sciences, 74: 3145-3158. <https://doi.org/10.1007/s12665-015-4353-3>

Vörösmarty CJ, Pahl-Wostl C, Bunn SE, Lawford R. 2013. Global water, the anthropocene and the transformation of a science. *Current Opinion in Environmental Sustainability*, 5: 539-550. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cosust.2013.10.005>

Walia S, Murleedharn C, Band J, Kanwar M, Kumar A. 2016. Quantitation of antibiotic resistance genes pollution in hospital waste water effluent and Urban Clinton River Water, Michigan, USA. *Current Medicine Research and Practice*, 6: 149-151. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmrp.2016.07.005>

Wang H, Wang T, Zhang B, Li F, Toure B, Omosa IB, Chiramba T, Abdel-Monem M, Pradhan M. 2014. Water and Wastewater Treatment in Africa - Current Practices and Challenges. *Clean – Soil, Air, Water*, 42 (8): 1029-1035. <https://doi.org/10.1002/clen.201300208>

Watts JEM, Schreier HJ, Lanska L, Hale MS. 2017. The Rising Tide of Antimicrobial Resistance in Aquaculture: Sources, Sinks and Solutions. *Marine Drugs*, 15: 158. <https://doi.org/10.3390/md15060158>

Wellington EMH, Boxall ABA, Cross P, Feil EJ, Gaze WH, Hawkey PM, Johnson-Rollings AS, Jones DL, Lee NM, Otten W, Thomas CM, Williams AP. 2013. The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *Lancet Infectious Disease*, 13: 155-165. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70317-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70317-1)

Westall F, Brack A. 2018. The Importance of Water for Life. *Space Science Reviews*. 214:50. <https://doi.org/10.1007/s11214-018-0476-7>

World Health Organization. 2017. Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis (No. WHO/EMP/IAU/2017.12). World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311820?locale-attribute=pt&>

Woodhouse P, Muller M. 2017. Water Governance—An Historical Perspective on Current Debates. *World Development*, 92: 225-241. <http://dx.doi.org/10.1016/j.worlddev.2016.11.014>

Xu Y, Guo C, Luo Y, Lv J, Zhang Y, Lin H, Wang L, Xu J. 2016. Occurrence and distribution of antibiotics, antibiotic resistance genes in the urban rivers in Beijing, China. *Environmental Pollution*, 213: 833-840. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2016.03.054>

Yelle S, Mascarenhas J, Aruna K. 2020. Detection of ESBL Producing Gram-Negative Bacteria in Public Drinking Water Sources from South Mumbai. *Journal of Environmental Science, Computer Science and Engineering & Technology*, 9(2): 288-300. <https://doi.org/10.24214/jecet.A.9.2.28800>.

Zainab, S. M., Junaid, M., Xu, N., & Malik, R. N. 2020. Antibiotics and antibiotic resistant genes (ARGs) in groundwater: A global review on dissemination, sources, interactions, environmental and human health risks. *Water research*, 187: 116455. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2020.116455>

Zeng Z, Liu J, Savenije HHG. 2013. A simple approach to assess water scarcity integrating water quantity and quality. *Ecological Indicators*, 34: 441-449. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecolind.2013.06.012>

Zgurskaya HI, Rybenkov VV. 2019. Permeability barriers of Gram-negative pathogens. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1459: 5-18. <https://doi.org/10.1111/nyas.14134>

Zhuang M, Achmon Y, Cao Y, Llang X, Chen L, Wang H, Siame BA, Leung KY. 2021. Distribution of antibiotic resistance genes in the environment. *Environmental Pollution*, 258: 117402. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.117402>