

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

Thaisla Cristiane Borella da Silva

**PARTICIPAÇÃO DAS ESTAÇÕES DE TRATAMENTO DE ESGOTO NA  
DISSEMINAÇÃO DE GENES DE RESISTÊNCIA**

Porto Alegre

2020

Thaisla Cristiane Borella da Silva

**PARTICIPAÇÃO DAS ESTAÇÕES DE TRATAMENTO DE ESGOTO NA  
DISSEMINAÇÃO DE GENES DE RESISTÊNCIA**

Trabalho de conclusão de curso de graduação  
apresentado ao Instituto de Ciências Básicas da  
Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do  
Sul como requisito parcial para a obtenção do título  
de Bacharela em Biomedicina.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Gertrudes Corção

Porto Alegre

2020

## CIP - Catalogação na Publicação

Silva, Thaisla Cristiane Borella da  
PARTICIPAÇÃO DAS ESTAÇÕES DE TRATAMENTO DE ESGOTO  
NA DISSEMINAÇÃO DE GENES DE RESISTÊNCIA / Thaisla  
Cristiane Borella da Silva. -- 2020.  
57 f.  
Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr. Gertrudes Corção.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto  
de Ciências Básicas da Saúde, Curso de Biomedicina,  
Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. genes de resistência a antibióticos. 2. estação  
de tratamento de esgoto. 3. saneamento básico. 4.  
transferência horizontal de genes. I. Corção, Prof<sup>a</sup>  
Dr. Gertrudes, orient. II. Título.

Thaisla Cristiane Borella da Silva

**PARTICIPAÇÃO DAS ESTAÇÕES DE TRATAMENTO DE ESGOTO NA  
DISSEMINAÇÃO DE GENES DE RESISTÊNCIA**

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado ao Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharela em Biomedicina.

Aprovado em: 16 de Dezembro de 2020.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Dr<sup>a</sup> Belize Leite – Pós doutoranda, Universidade Federal do Delta do Parnaíba

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Sueli Teresinha Van Der Sand – DEMIP/ICBS/UFRGS

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Gertrudes Corção – DEMIP/ICBS/UFRGS

## **AGRADECIMENTOS**

Meu maior agradecimento vai para minha mãe que é razão de eu ter me tornado a mulher que sou, sem ela nada disso seria possível, então muito obrigada mãe, você é minha guerreira e minha inspiração. Queria agradecer aos amigos que ganhei na faculdade e que pretendo levar para a vida, e aos amigos que sempre estiveram ao meu lado, me apoiando e acreditando em mim, mais do que eu mesma em alguns momentos. Um carinho especial a professora Wania Partata e minha orientadora Gertrudes Corção, por terem me dado oportunidades em seus laboratórios e terem me propiciado aumentar meu conhecimento em suas diferentes áreas e a aumentar minha sede de querer aprender. Para aqueles que acreditam no meu potencial e sempre estiveram ao meu lado seja dando apoio nos momentos difíceis ou dando críticas construtivas, meus mais sinceros agradecimentos, pois graças a isto que hoje eu me tornei mais forte e com aquela vontade de aprender cada vez mais.

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 – Mortes atribuídas à resistência aos antibióticos ao longo dos anos .....	24
---	----

## RESUMO

Quando se trata de diversidade genética as bactérias estão no topo da lista. Além de serem altamente numerosas elas possuem ampla diversidade, podendo apresentar as mais diversas adaptações nos diferentes ecossistemas existentes. Desde o início, o uso dos antibióticos teve a finalidade de combater as infecções causadas por bactérias patogênicas, mas mecanismos bacterianos de defesa começaram a surgir para combater a ação desses antibióticos. Como a própria Organização Mundial da Saúde relatou: o surgimento de bactérias com genes de resistência aos antibióticos é um processo evolutivo esperado. No entanto, foi impulsionado pelo uso indiscriminado de antimicrobianos, levando a resistência a antibióticos a ser classificada como uma das maiores ameaças à saúde pública no século 21. A resistência aos antibióticos é associada a genes de resistência que codificam enzimas e bombas de efluxo, as quais tem o intuito de interromper a ação dos antibióticos. Esta resistência pode ser proveniente de mecanismos como transferência horizontal de genes de resistência, mutação genética, recombinação gênica, e a pressão seletiva que é imposta pela presença dos antimicrobianos. A água é um recurso básico para a sobrevivência de todos os organismos, logo é de extrema importância que receba tratamento adequado e se encontre dentro de parâmetros sanitários aceitos para o consumo. As estações de tratamento de esgoto recebem as águas residuais do ambiente doméstico, clínico e até mesmo industrial, contendo os mais diversos grupos de bactérias, que podem ou não conter genes de resistência. Visto que as estações de tratamento de esgoto não foram projetadas com o intuito de combater a resistência bacteriana, nessas estações podem ser encontradas comunidades microbianas nativas, capazes de disseminar genes de resistência associados a elementos genéticos transferidos horizontalmente. É de interesse da Organização das Nações Unidas que ocorram melhorias nas condições de saneamento básico para reduzir os danos ao meio ambiente em nível global. Como o meio aquático apresenta alta diversidade bacteriana, sendo que a maior parte pode conter genes de resistência aos antibióticos, estudos que salientem a participação das estações de tratamento de esgoto na disseminação destes genes são de extrema importância. O presente estudo teve como objetivo fazer uma revisão sistemática da literatura científica com a finalidade de investigar a participação das estações de tratamento de esgoto na disseminação de genes de resistência, analisando o seu impacto sobre a saúde humana e diferentes medidas adotadas no tratamento do esgoto. Com base na literatura, conclui-se que tratamentos convencionais não asseguram a remoção substancial de bactérias portadoras de genes de resistência, permitindo a ocorrência de diversos genes de resistência em estações de tratamento de esgoto ao redor do mundo. Os dados levantados demonstram que estes locais propiciam a transferência e a disseminação de genes de resistência entre diferentes espécies de bactérias, e consequentemente para o ambiente.

Palavras chaves: Genes de resistência a antibióticos. Tratamento de esgoto. Bactérias multiressistentes.

## ABSTRACT

When it comes to genetic diversity, bacteria are at the top of the list. Besides being highly numerous, they're also hugely diverse, having a great amount of adaptations in the different existing ecosystems. Since the beginning, the antibiotics had as its role the fight against infections caused by pathogenic bacteria, but, on the other hand, defense mechanisms started to appear on bacteria to fight back the action of these antibiotics. As the World Health Organization itself remarks: the emergence of antibiotic resistance genes in bacteria is an expected evolutionary process. However, it was reinforced by the indiscriminate use of antimicrobials, leading to "antibiotic resistance" being classified as one of the greatest threats to public health in the 21st century. Resistance to antibiotics is associated with resistance genes that encode enzymes and efflux pump, in order to stop the action of antibiotics. This resistance can be originated from by mechanisms such as horizontal transfer of genes, genetic mutation, gene recombination, and the selective pressure imposed by the presence of antimicrobials. Water is a basic resource for survival of all organisms, which makes its treatment of extreme importance as it is that water remains within the acceptable standards for consumption. Sewage treatment plants receive wastewater from the domestic environment, clinics and even the industrial environment, containing the most diverse groups of bacteria, which may or may not contain resistance genes. A microbial community with the ability to spread resistance genes associated to horizontally transferred genetic elements can be found in these plants, since they were not designed with the purpose of eliminating bacterial resistance. It's in the best interest of the United Nations to improve the basic sanitation conditions in the world to reduce damage to the environment at a global level. Due to the aquatic environment presenting several bacteria that may contain antibiotic resistance genes, studies that highlight the participation of sewage treatment plants in the dissemination of these genes are extremely important. The goal of the present study was to review systematically the scientific literature aiming to investigate the participation of sewage treatment plants in the dissemination of resistance genes, analyzing their impact on human health and different measures adopted in the treatment of sewage. Based on the literature, the conclusion was that conventional treatment do not assure substantial removal of bacteria carrying resistance genes, allowing the emergence of resistance genes in plants around the world. Data collected demonstrate that these places provide the transference and dissemination of resistance genes between different species of bacteria, hence to the environment.

Keywords: Antibiotic resistance genes. Sewage treatment. Multiresistant bacteria.



## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO COMPREENSIVA .....</b>	<b>10</b>
<b>1.1</b>	<b>JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>13</b>
<b>1.2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>14</b>
<b>1.2.1</b>	<b>Objetivo geral.....</b>	<b>14</b>
<b>1.2.2</b>	<b>Objetivos específicos.....</b>	<b>14</b>
<b>2</b>	<b>ARTIGO CIENTÍFICO.....</b>	<b>15</b>
<b>3</b>	<b>CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS .....</b>	<b>35</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>36</b>
	<b>ANEXO A – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA “AMBIENTE &amp; ÁGUA” .....</b>	<b>56</b>

## 1 INTRODUÇÃO COMPREENSIVA

Dentre os organismos com maior diversidade genética estão as bactérias, que podem ser encontradas nos mais diferentes locais constituindo a pujante parte da biomassa do mundo (WRIGHT, 2010; TAYLOR et al., 2011). Os genes de resistência a antibióticos têm aumentado no meio ambiente como consequência da ação antrópica, sendo considerados poluentes mantidos e disseminados por meio de uma combinação de mecanismos: pela sobrevivência de bactérias entéricas no meio ambiente e na vida selvagem; transferência horizontal de genes de resistência de bactérias entéricas para bactérias ambientais; seleção e co-seleção *in situ*; e transformação de DNA extracelular contendo estes genes em bactérias ambientais (BERENDONK et al., 2015; SINGER et al., 2019; TAYLOR et al., 2011).

As comunidades bacterianas encontradas em águas residuais domésticas são bastante complexas, mas apresentam considerável semelhança. Geralmente nas águas residuais brutas são encontrados membros dos filos *Proteobacteria*, *Actinobacteria* e *Firmicutes* e das classes como *Bacilli*, *Clostridia*, *Bacteroidia*, *Alpha-*, *Beta-* ou *Gammaproteobacteria*. Nesses grupos encontram-se as espécies de bactérias frequentemente mencionadas como potenciais portadores de resistência a antibióticos, tais como enterobactérias, enterococos, estafilococos, *Pseudomonas* spp., entre outros (NARCISO-DA-ROCHA et al., 2018).

O meio ambiente recebe antibióticos oriundos de aplicação direta como ocorre na aquicultura e na produção de frutas, assim como da liberação indireta por meio do esgoto, esterco animal, e de compostos vindo da fabricação de produtos farmacêuticos (GUO et al., 2017; SINGER et al., 2019). Logo, poluentes encontrados no esgoto doméstico, na agricultura e no escoamento pluvial urbano podem atuar selecionando a resistência a antibióticos, tornando crítico o destino inerente de bactérias carreadoras de genes de resistência (SINGER et al., 2019).

Com a rápida elevação da economia social observada nas últimas décadas, a quantidade de produtos farmacêuticos e de cuidados pessoais só vem crescendo (LI et al., 2019; YOTOVA et al., 2019). Por serem tão amplamente disponíveis, de fácil acesso, convenientes e eficazes no uso, a presença destes fármacos continua a aumentar no meio ambiente (LI et al., 2019). Atualmente, a presença destes produtos já foi detectada em águas residuais, superficiais e subterrâneas (JANK et al., 2014; LE et al., 2018; LI et al., 2019), nos níveis de  $\text{ng}^{-1}$  a  $\mu\text{g}^{-1}$ . Quando a concentração destes produtos no meio ambiente atinge um certo nível, os mesmos poderão ser incorporados ao corpo humano através da água potável, pela cadeia alimentar e por outras vias, causando, conseqüentemente, danos ao corpo humano (LI et al., 2019).

A redução na prescrição e no uso de antibióticos resultaria em uma redução proporcional na quantidade de antibióticos lançados nas águas residuais, uma vez que uma fração significativa destes acaba sendo preservada à medida que passa pelo corpo antes de ser excretada. Logo uma parte do composto original se mistura os metabólitos, sendo excretado na urina e nas fezes, as quais têm o esgoto como destino (JENDRZEJEWSKA et al., 2018; SINGER et al., 2019).

A água é um recurso essencial para todas as atividades humanas, tais como necessidades diárias, agricultura, manufatura e transporte (YOTOVA et al., 2019). Mas, o crescimento populacional, a urbanização e a seca podem interromper o abastecimento de água por todo o mundo (NAPPIER et al., 2018). Cada vez que a água tratada sai da torneira, ela adquire contaminantes biológicos e químicos que reduzem sua qualidade. Quase 80% da água utilizada retorna ao meio ambiente sem tratamento, o que aumenta a escassez de água doce potável em todo o mundo, e a aumenta as chances da propagação de doenças de veiculação hídrica, visto que a água contaminada apresenta grande variedade de vírus, bactérias e protozoários patogênicos (IRWIN et al., 2017; YOTOVA et al., 2019).

As estações de tratamento de águas residuais urbanas, se enquadram entre as principais fontes de liberação de antibióticos no meio ambiente. A presença de antibióticos em concentrações sub inibitórias pode promover a seleção de genes de resistência e bactérias resistentes a antibióticos (BENGTSSON-PALME et al., 2016; DI CESARE et al., 2016, LORENZO et al., 2018; RIZZO et al., 2013). A grande maioria das estações de tratamento em operação utiliza das seguintes etapas para o tratamento do esgoto (GEBICKI et al., 2016; MANAIA et al., 2018):

- Tratamento preliminar ou tratamento mecânico: utiliza grandes separadores de areia ou tanque de decantação inicial, com intuito de isolar e eliminar os sólidos, corpos flutuantes, gorduras e óleos. É o local onde ocorrem os processos anaeróbicos que são parcialmente responsáveis pela emissão de substâncias malcheirosas;
- Tratamento biológico: ocorre os processos de decomposição de contaminantes, que usualmente são realizados em condições aeróbicas devido a microrganismos;
- Tratamento biológico com a remoção de nutrientes (nitrogênio e fósforo): remoção de contaminantes pela adição de vários coagulantes, facilitando o processo de precipitação de nutrientes;

- Renovação da água: uso de vários processos para melhorar a qualidade da água, tais como coagulação, filtração, osmose e troca iônica.

Esses diferentes processos podem afetar o destino dos antibióticos e das bactérias portadoras de genes de resistência de maneiras distintas, podendo levar ao desenvolvimento e à disseminação da resistência pelo meio ambiente (AN et al., 2018; DI CESARE et al., 2016; MANAIA et al., 2018; RIZZO et al., 2013). Apesar dos tratamentos removerem com sucesso os nutrientes, alguns sólidos dissolvidos incluindo as bactérias não são removidos. Nenhuma tecnologia específica para a diminuição de genes de resistência a antibióticos tem sido usualmente empregada (DI CESARE et al., 2016).

As estações de tratamento de esgoto são consideradas pontos importantes para a aquisição e disseminação da resistência aos antibióticos no meio ambiente, por três razões principais: descarga pesada de resíduos de antibióticos, presença de bactérias portadoras de genes de resistência coletadas no sistema de esgoto municipal; presença de condições favoráveis para que ocorra a seleção e / ou transferência horizontal de genes de resistência entre as células bacterianas durante o processo de tratamento de águas residuais; e ocorrência de altos níveis de resistência a antibióticos podendo ser as vezes mais altos do que na entrada bruta (LORENZO et al., 2018; QIAO et al., 2018).

Em 5 de dezembro de 2017, o Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente (PNUMA) durante a terceira Assembleia Ambiental da ONU, abordou questões emergentes sobre os mais novos desafios ambientais que o planeta está enfrentando. Entre as seis questões ambientais emergentes, a resistência antimicrobiana foi listada na primeira colocação dos desafios ambientais: previsões indicam que as infecções resistentes a antimicrobianos podem se tornar a principal causa de morte no mundo em 2050 (UNEP, 2017), se não forem controladas estima-se que se alcance a marca de 10 milhões de mortes, um número alarmantemente alto (LORENZO et al., 2018).

## 1.1 JUSTIFICATIVA

O ambiente aquático apresenta diversas bactérias que podem conter genes de resistências, logo o esgoto é um local com potencial para manutenção e disseminação de bactérias multirresistentes. A investigação quanto à participação das estações de tratamento de esgoto nessa disseminação é um importante ponto de estudo. Esta revisão bibliográfica, tem o interesse de compilar dados, com o objetivo de identificar a participação das estações de tratamento de esgoto na disseminação de genes de resistência, e conseqüentemente, de analisar o impacto sobre a saúde humana e diferentes medidas adotadas no tratamento do esgoto.

## 1.2 OBJETIVOS

### 1.2.2 Objetivo geral

Este estudo tem por objetivo fazer uma revisão sistemática da literatura científica para investigar a participação das estações de tratamento de esgoto na disseminação de genes de resistência, analisando o impacto sobre a saúde humana e diferentes medidas adotadas no tratamento do esgoto.

### 1.2.3 Objetivos específicos

- I. Elencar as melhores palavras indicadoras para o assunto com base no número de artigos encontrados;
- II. Analisar quais os determinantes de resistência são mais comumente encontrados em estações de tratamento de esgoto;
- III. Analisar se os tratamentos realizados nas estações de tratamento de esgoto contribuem para a diminuição de determinantes de resistência;
- IV. Analisar as diferentes medidas adotadas no tratamento de esgoto e o impacto que o tratamento de esgoto pode ter sobre a saúde humana.

## 2. ARTIGO CIENTÍFICO

### **Ambiente & Água**

#### **The role of sewage treatment plants in the dissemination of resistance genes: a review**

**Thaisla Cristiane Borella da Silva\*<sup>1</sup>; Gertrudes Corção<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Sarmiento Leite 500, 90050-170, Porto Alegre, Brasil.

E-mail: corção@ufrgs.br

\*Corresponding author. E-mail: thaislacristiane@gmail.com

### **ABSTRACT**

Bacteria are among the most numerous species on Earth, being found in many different places around the globe. With the advent of antibiotics, to treat millions of human and animal lives became possible, but extensive use has led to the emergence of antibiotic-resistant bacteria. These bacteria contain resistance genes that encode enzymes and efflux pump, which are intended to inhibit the action of the antibiotic. These different mechanisms of resistance can be acquired both naturally and through horizontal gene transfer. Since bacteria are found in different ecosystems, it is essential to understand the dynamics of resistance in order to reduce its impact on health. As water is a natural and essential resource for the existence of all organisms, sewage treatment plants are of paramount importance, since they are responsible for reducing the amount of pollutants in the water, such as antibiotics, resistant bacteria and microorganisms. pathogenic. However, sewage treatment plants may be promoting bacterial growth and consequently the genetic exchange of resistance genes. This article, using a systematic review of the scientific literature, approach on the participation of sewage treatment plants in the dissemination of resistance genes, analyzing the impact on human health, addresses issues such as the role of sewage treatment plants and the different treatments, bacterial resistance and transfer of resistance genes, and resistance genes found in sewage treatment plants around the world.

**Keywords:** antibiotics, basic sanitation, horizontal transfer.

### **Participação das estações de tratamento de esgoto na disseminação de genes de resistência: uma revisão**

### **RESUMO**

As bactérias estão entre as espécies mais numerosas na Terra, sendo encontradas nos mais diferentes locais do globo. Com o advento do uso dos antibióticos, o tratamento de milhões de vidas humanas e animais tornou-se possível, mas o uso extensivo levou ao surgimento de bactérias resistentes aos antibióticos. Estas bactérias contêm genes de resistência que codificam enzimas e bombas de efluxo, que tem o intuito de inibir a ação do antibiótico. Os mecanismos de resistência podem ser adquiridos tanto naturalmente quanto por transferência horizontal de genes. Uma vez que as bactérias são encontradas em diversos ecossistemas, é essencial entender

a dinâmica da resistência com o intuito de reduzir o seu impacto na saúde. Como a água é um recurso natural e essencial para a existência de todos os organismos, as estações de tratamento de esgoto são de suma importância, visto que são responsáveis por diminuir a quantidade de poluentes na água, tais como os antibióticos, as bactérias resistentes e os microrganismos patogênicos. Contudo, as estações de tratamento de esgoto, podem estar promovendo o crescimento bacteriano e consequentemente a troca genética de genes de resistência. Este artigo, valendo-se de uma revisão sistemática da literatura científica, aborda a participação destas estações na disseminação de genes de resistência, analisando o impacto sobre a saúde humana, aborda assuntos como o papel das estações de tratamento de esgoto e os diferentes tratamentos utilizados, a transferência de genes de resistência, e os genes de resistência encontrados em estações de tratamento de esgoto ao redor do mundo.

**Palavras chaves:** antibióticos, saneamento básico, transferência horizontal

## 2.1 INTRODUÇÃO

Bactérias representam os organismos com maior diversidade genética, estima-se que exista aproximadamente  $5 \times 10^{30}$  bactérias livres na Terra, encontradas nos mais diversos locais e constituindo a grande parte da biomassa do mundo (Taylor et al., 2011; Wright, 2010). Analisando-se o sequenciamento de genomas bacterianos, encontram-se genes que são específicos para responder às várias moléculas de origem externa tais como os genes de resistência. Quando se trata de genes de resistência, esses elementos podem codificar enzimas e bombas de efluxo as quais são responsáveis por alterar os antibióticos. Logo esses genes são a fonte de resistência a antibióticos e podem ser transmitidos entre em bactérias presentes no ambiente e as potencialmente patogênicas (Wright, 2010).

O aumento da disseminação de genes de resistência provavelmente se deve a mecanismos como: transferência horizontal de genes de resistência; mutação genética e recombinação; e à proliferação de bactérias com genes de resistência. Esses mecanismos podem surgir em resposta às pressões seletivas como a presença de antimicrobianos ou outros contaminantes (Berendonk et al., 2015).

Globalmente, as doenças infecciosas são encarregadas por aproximadamente 22% de todas as mortes humanas (Hendriksen et al., 2019). Os antibióticos salvaram e salvam milhões de vidas humanas desde a sua descoberta e aplicação no tratamento de doenças infecciosas bacterianas. Todavia, o uso extensivo de antibióticos levou a um aumento da prevalência de bactérias resistentes aos antibióticos (Lorenzo et al., 2018).

A propagação global de bactérias que apresentam resistência a um amplo espectro de antimicrobianos, é relatado universalmente como um grande problema de saúde pública (Akiba et al., 2016; Gomi et al., 2018; Guo et al., 2017; Yin et al., 2019). Dados dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças relataram que a cada ano mais de 2 milhões de pessoas são infectadas com patógenos resistentes a antimicrobianos, levando em conta apenas nos Estados Unidos, sem considerar os outros milhões de pessoas infectadas em outros países (Akiba et al., 2016).

Segundo o relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2018, o surgimento de bactérias multirresistentes é um processo evolutivo normal para os microrganismos, sendo acelerado pela pressão seletiva exercida pelo mau uso e uso indiscriminado de antimicrobianos. Novos mecanismos de resistência estão surgindo e se dispersando globalmente, ameaçando o tratamento de doenças infecciosas, resultando no prolongamento das doenças, aumentando o custo dos cuidados de saúde e podendo levar até a morte (Loureiro et al., 2016; WHO, 2020).

Entre as bactérias multirresistentes, as integrantes da família *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenemas e resistentes a cefalosporinas de espectro entendido são reconhecidas como graves ameaças em todo o mundo (Akiba et al., 2016; Ludden et al., 2017).



Uma vez que a maioria dos casos também exibe resistência a outras classes de antimicrobianos como aminoglicosídeos, fluoroquinolonas, macrolídeos, fenicóis, sulfonamidas, tetraciclina e trimetoprima, deixando as opções terapêuticas reduzidas ou ineficientes (Akiba et al., 2016; Hijazi et al., 2016).

Como bactérias são encontradas em diversos ecossistemas, nos quais pode ocorrer a troca de genes de resistência, é essencial entender a dinâmica da resistência a antibióticos nos mais diversos compartimentos ambientais, com a finalidade de reduzir seu impacto na saúde humana e controlar a sua disseminação a tempo (Qiao et al., 2018; WHO, 2020).

As estações de tratamento de esgoto desempenham um papel fundamental na redução da descarga de muitos poluentes da água, tais: como antibióticos; bactérias resistentes e microrganismos patogênicos, que são provenientes de residências, hospitais ou indústria, e acabam sendo liberados no meio ambiente. Contudo, as estações de tratamento de esgoto, também são criadouros potenciais e fontes já documentadas para disseminação ambiental da resistência a antibióticos (An et al., 2018; Mao et al., 2015; Maritz et al., 2019).

As unidades de tratamento biológico das estações de tratamento de esgoto, acabam promovendo o crescimento bacteriano e a troca genética, que pode levar a uma maior propagação de genes de resistência (An et al., 2018; Joseph et al., 2019; Mao et al., 2015; Pärnänen et al., 2019; Qiao et al., 2018). A liberação desses genes no efluente da estação de tratamento de esgoto, que é direcionada para sistemas naturais de água pode aumentar a propagação da resistência aos antibióticos para bactérias presentes no meio ambiente (An et al., 2018; Joseph et al., 2019; Mao et al., 2015; Qiao et al., 2018).

Este artigo tem como objetivo fazer uma revisão sistemática da literatura científica a fim de investigar a participação das estações de tratamento de esgoto na disseminação de genes de resistência, analisando o impacto sobre a saúde humana e as diferentes medidas adotadas no tratamento do esgoto para sanar este problema. Para tanto foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas plataformas Pubmed, Google Scholar e Scielo, tendo como indicadores as palavras: genes de resistência a antibióticos, tratamento de esgoto e bactérias multiresistentes, analisadas separadas e em combinação. Esta pesquisa resultou em mais de 22 mil artigos, dos quais 87 foram utilizados, juntando com 12 relatórios.

## 2.2 SISTEMAS HÍDRICOS

A água é um recurso natural e essencial para a existência de qualquer organismo, mas além disso é um meio ideal para a vida bacteriana, proporcionando contato com os nutrientes que estão dissolvidos e são de fácil acesso, além de proteção contra dessecação e luz UV (Taylor et al., 2011). A qualidade da água é uma questão de grande preocupação, tanto pela relação do potencial de contaminação da água potável quanto pela contaminação de fontes naturais. As águas residuais urbanas possuem uma entrada constante de contaminantes como surfactantes, produtos de cuidados pessoais e produtos farmacêuticos (Jank et al., 2014).

De acordo com Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 85% das doenças conhecidas são transmitidas ou associadas à água (Monteiro et al., 2016). Recentemente, o impacto que os antibióticos têm no ecossistema aquático foi identificado como uma ameaça internacional. Além da prevalência de bactérias resistentes, alterações na microbiota de macroorganismos aquáticos e terrestres são desencadeadas pela presença de antibióticos no ambiente (Guo et al., 2017; Kumar et al., 2018).

A atividade antropogênica é responsável por moldar a comunidade microbiana presente em ambientes urbanos (An et al., 2018; Fresia et al., 2019; Manaia et al., 2018), particularmente os sistemas de esgoto foram projetados para evacuar resíduos humanos das casas para áreas de baixa exposição humana e gradativamente serem repostos em cursos d'água naturais, tais como as praias, riachos ou o mar. Logo é de extrema importância para a saúde pública que essas águas

residuais tenham correta destinação, visto que elas podem ser um reservatório de bactérias patogênicas (Fresia et al., 2019).

As águas residuais são provenientes das atividades de indústrias, clínicas e do ambiente doméstico, apresentando diversos grupos bacterianos, incluindo as que estão presentes na microbiota humana (An et al., 2018; Joseph et al., 2019; Maritz et al., Nogueira, 2010; 2019; Voigt et al., 2020; Zhou et al., 2018). Algumas dessas bactérias entram no sistema de esgoto já portando genes de resistência, podendo aumentar a disseminação desses a comunidades microbianas nativas destes locais, além disso, a presença de antibióticos nesse meio favorece ainda mais a seleção de bactérias resistentes a antibióticos (Joseph et al., 2019).

As estações de tratamento acumulam microrganismos de resíduos animais e do ambiente natural via águas subterrâneas e escoamento superficial, formando populações compostas, cuja presença e abundância relativa provavelmente refletem o ambiente circundante. Assim, a infraestrutura de esgoto urbano também apresenta suas próprias comunidades microbianas não fecais únicas, que raramente são encontradas em comunidades influentes, e formam comunidades identificáveis que manifestam tendências geográficas e sazonais significativas que servem como indicadores alternativos de descarga de esgoto no meio ambiente (Maritz et al., 2019).

Apesar de haver uma variação por conta dos costumes e das condições socioeconômicas das populações, os esgotos domésticos constituem-se aproximadamente, de 99,9% de líquido e 0,1% de sólidos, em peso (Mahato et al., 2019; Nogueira, 2010). Esse líquido nada mais é do que um meio de transporte de inúmeras substâncias orgânicas, inorgânicas e microrganismos eliminados pelo homem diariamente (Nogueira, 2010).

Os sistemas aquáticos representam então um meio importante para a disseminação de bactérias com genes de resistência associados a elementos genéticos transferíveis horizontalmente (Karkman et al., 2018; Ovejero et al., 2017; Suzuki et al., 2019; Taylor et al., 2011; Tong et al., 2019; Wei et al., 2018; Wright, 2010). Estes sistemas atuam como reservatórios onde fenômenos como aquisição, transmissão e evolução genética de genes de resistência podem ser frequentes (Ovejero et al., 2017; Qiao et al., 2018). Assim como as estações de tratamento podem ser um meio de disseminação de genes de resistência, o esgoto vindo de assentamentos informais, onde sabe-se que a vigilância sanitária é diminuída, também pode ser um local que possui genes de resistência circulantes (Hendriksen et al., 2019).

O mundo todo está passando por uma escassez cada vez maior de água, e a reutilização de águas residuais tratadas ou não, são a principal fonte de água para a agricultura, visto que a disponibilidade de água doce já não é suficiente. No entanto, vários riscos para a saúde e o meio ambiente podem ocorrer por este reuso de águas residuais. Por isso, são necessárias medidas relacionadas ao combate à poluição e a descontaminações para evitar os riscos biológicos, visando garantir a segurança das águas residuais (Kumar et al., 2018; Nogueira, 2010). O tratamento de esgoto pode acabar contribuindo para a disseminação de bactérias resistentes no meio ambiente, pois os sistemas atuais de tratamento não eliminam totalmente as bactérias apenas reduzem seu número (Karkman et al., 2018; Qiao et al., 2018).

Pode-se dizer que existem três argumentos que corroboram com essa afirmação. O primeiro é que o sistema de esgoto municipal é um reservatório onde são liberados resíduos de antibióticos e outras substâncias com potencial para pressão seletiva, além de bactérias resistentes a antibióticos e com seus respectivos genes de resistência. O segundo é de que as condições que são oferecidas as bactérias durante o processo de tratamento de água pode favorecer a seleção ou a transferência horizontal de genes de resistência a antibióticos. O terceiro é que no mundo todo, o tratamento de águas residuais pode levar à produção de efluentes finais contendo bactérias resistentes a antibióticos, e às vezes em porcentagens mais altas do que no fluxo bruto do esgoto (Novo et al., 2013).

## 2.3 COMO FUNCIONA O SANEAMENTO BÁSICO PELO MUNDO

A Organização das Nações Unidas (ONU) vem tentando reverter o processo acelerado de degradação dos recursos naturais no mundo, que também tem como causas diversos fatores como a explosão demográfica e as precárias condições de vida de grande parte da população. Cerca de um bilhão dos habitantes da Terra não têm acesso a habitação segura e serviços básicos de saneamento tais como: abastecimento de água, coleta de lixo e rede de esgotamento sanitário. Quando ocorre a falta desses serviços ocorrem altos riscos para a saúde, que são fatores que contribuem para a degradação do meio ambiente (FUNASA, 2015).

As estações de tratamento de esgoto são unidades de vital importância para proteger a ecologia dos ambientes fluviais. Os vários processos de tratamento envolvidos são determinados por diversos fatores, abrangendo características do afluente, necessidade de efluente, tamanho da estação de tratamento de esgoto disponível, temperatura local, taxas de uso da terra, geologia, eletrovalência e entre outros (Zhang et al., 2018).

No Círculo Polar Ártico por exemplo, temos a demonstração de que a temperatura baixa influencia no tratamento de esgoto, evidencia uma diminuição da taxa de bactérias em relação a outras estações de tratamento de esgoto (Gonzalez-Martinez et al., 2018). Logo diversos processos têm suas próprias vantagens e desvantagens, com várias especialidades e condições de aplicação diferentes (Zhang et al., 2018).

No Brasil, a maior parte do esgoto gerado no país ainda não é tratado, um problema que está associado não somente à capacidade de tratamento, mas também com o déficit de coleta de esgoto. Os tratamentos de esgoto mais utilizados no Brasil são por meio de lodos ativados, lagoas de estabilização e tratamentos anaeróbios de esgoto (INCT, 2019). Todos os tratamentos passam por um tratamento preliminar (mecânico) que promove a remoção de grandes sólidos e areias, e é feita com o uso de grades que impedem a passagem de trapos, pedaços de madeira, entre outros, utilizando de caixas de areia para retenção deste material e tanques de flutuação para retirada de óleos e graxas (Nogueira, 2010).

O tratamento de esgoto por meio de lodo ativado é considerado um tratamento aeróbio, onde o lodo ativado é a massa de microrganismos que se desenvolve às custas da matéria orgânica do esgoto na presença de oxigênio dissolvido, ou seja, esse lodo ativado é formado por algas, bactérias, fungos e protozoários. O esgoto afluente é direcionado a um tanque onde será aerado, a matéria orgânica será consumida pelos microrganismos aeróbios e após isto o efluente é direcionado ao decantador onde a parte sólida (lodo) é separada do esgoto tratado. Esse tratamento demanda um custo elevado de energia e um alto índice de mecanização, mas é ideal para situações em que não se tem muita área disponível para sistemas de tratamento de esgoto (INCT, 2019; Manaia et al., 2018). Todavia, é um dos tratamentos mais comumente usado no Brasil, tanto no tratamento de efluentes municipais como o de indústrias (Gonzalez-Martinez et al., 2018; Marathe et al., 2016).

As lagoas de estabilização são um sistema mais simplificado de tratamento que são geralmente implantadas em áreas escavadas, podem ser divididas em diversas variantes como: lagoa facultativa, lagoa aerada, lagoa anaeróbia, lagoa de maturação, lagoa de polimento, além da conjugação de mais de um tipo de lagoa no mesmo sistema. O objetivo principal das lagoas é a degradação de matéria orgânica, mas é possível que nestes locais também ocorra a remoção de microrganismos patogênicos. Essa degradação pode ser aeróbia, anaeróbia ou ambas, dependendo do tipo de lagoa. A eficiência das lagoas, está intimamente relacionada ao clima, onde locais mais quentes favorecem a velocidade do metabolismo dos organismos. Sendo assim, esse método é simples, efetivo, não demanda tecnologia de ponta, possui custo reduzido, mas requer o uso de grandes áreas e depende do clima (INCT, 2019).

No tratamento anaeróbio de esgoto, os microrganismos anaeróbios presentes no esgoto consomem a matéria orgânica, assim o esgoto passa por um reator fechado onde a matéria

orgânica é degradada. No Brasil, existem dois tipos principais de reatores: o Reator Anaeróbio de Fluxo Ascendente (RAFA) e o Reator Anaeróbio de Manta de Lodo e Fluxo Ascendente (UASB), a diferença está na capacidade do UASB de coletar biogás que pode ser usado para produzir energia. Esses reatores utilizam menos área, baixos custos de implantação e operação, uma baixa produção de lodo, menos consumo de energia e removem uma quantidade satisfatória de sólidos e matéria orgânica. Entretanto, esses sistemas podem gerar maus odores, tem baixa capacidade de tolerar cargas tóxicas, e necessitam de uma etapa de pós-tratamento para que o efluente se enquadre nos parâmetros estabelecidos pela legislação. Esse tratamento é o mais utilizado no Brasil (INCT, 2019).

Nos Estados Unidos da América cada estado possui o seu próprio regulamento, publica padrões para a qualidade das águas de reuso em suas diferentes modalidades e os mínimos tratamentos específicos requeridos necessários para a sua utilização. A Agência Americana de Proteção Ambiental (USEPA) agrupa estes padrões e propõe valores gerais para serem adotados como referência, tais parâmetros como: turbidez, pH, cloro residual, entre outros (USEPA, 2012). A agência também sugere alguns critérios de qualidade da água para reuso urbano, que é subdividido em: restritas onde ocorre um tratamento secundário e desinfecção; e irrestritas que possuem tratamento secundário, filtração e desinfecção, possuindo critérios de qualidade relativamente diferentes (Rezende, 2016; USEPA, 2012).

O grau de tratamento do efluente vai variar nessas duas modalidades de reuso urbano, logo nas áreas onde o acesso da população não é controlado, o efluente vai precisar passar por um nível de tratamento antes de ser utilizado, diferente das situações onde o risco de exposição a um grande público é menor (Rezende, 2016; USEPA, 2012).

Na Austrália, o Departamento de Saúde da Austrália Ocidental (Department of Health of Western Australia - DHWA) sugere certos critérios de qualidade para a água de reuso englobando parâmetros como: turbidez, *E. coli*, pH, colifagos, *Clostridium* e entre outros parâmetros, lá os usos urbanos além disso são subdivididos em três categorias (DHWA, 2011; Rezende, 2016): O primeiro uso é interno em habitações multi-familiares: descarga de vasos sanitários, máquinas de lavar, irrigação de superfícies externas e irrigação urbana em local com acesso irrestrito. O segundo uso é a irrigação urbana em locais com alguma restrição de acesso, combate à incêndios, chafarizes e espelhos d'água, usos industriais com potencial exposição humana e controle da poeira. E o terceiro uso é na irrigação urbana onde se tem total restrição ao acesso, irrigação sub-superficial e irrigação de agricultura não consumível (DHWA, 2011; Rezende, 2016).

O reuso urbano do esgoto é uma prática comum em muitos países além dos já citados anteriormente, mas com diferentes padrões de qualidade de água adotados (Rezende, 2016). Na Espanha o valor máximo permitido para os parâmetros considerando o uso pretendido da água, leva em consideração o destino residencial ou serviços, e utiliza parâmetros analisados tais como: quantificação de nematoides intestinais e de *E. coli*, teor de sólidos em suspensão, turbidez, entre outros (REAL DECRETO, 2007). No Japão as diretrizes levam em consideração o reaproveitamento de águas residuais para uso residencial (como descargas sanitárias), uso paisagístico (intocável) e recreativo (palpável), esses dois últimos referindo-se à água ambiental. Assim como os outros países, eles possuem parâmetros de qualidade estabelecidos e analisam: quantificação de *E. coli* e de grupos coliformes, pH, turbidez e entre outros (Tajima et al., 2007).

O lodo de esgoto que é o resíduo do processo de tratamento de efluentes, pode ser utilizado como fonte de energia e fertilizante nos solos. Mas esse lodo é uma mistura homogênea de microrganismos, material fecal, material inorgânico, nitrogênio, micronutrientes, biopesticidas, proteínas, enzimas, antibióticos e entre outros. A quantidade excessiva de antibióticos está correlacionada ao surgimento de resistência aos antibióticos, como *E. coli* multirresistente ou cepas patogênicas. Por isso, deve se considerar aspectos de

precaução por conta dos contaminantes e poluentes perigosos para a saúde humana e do ambiente (Fijalkowski et al., 2017).

As razões para a diferença na eficiência de remoção dos antibióticos entre as diferentes estações de tratamento de esgoto permanecem amplamente desconhecidas. Podendo se dar pelas diferentes propriedades físico-químicas, a carga diária de antibióticos liberada nos esgotos, os tipos de processos de tratamento e as condições operacionais individuais de cada estação de tratamento, pois até mesmo a entrada de água da chuva pode afetar a eficiência de remoção dos antibióticos. E toda essa carga de antibióticos pode favorecer no aumento da resistência a antibióticos, já que o ambiente das estações é favorável para a seleção de genes de resistência (Qiao et al., 2018).

O tratamento de águas residuais é realizado então com o intuito de diminuir os poluentes, removendo os patógenos, as substâncias biodegradáveis, e os nutrientes, visando à garantia de saúde pública e proteção ao meio ambiente (Kumar et al., 2018), mas apesar da infraestrutura do tratamento ter se tornado mais complexa e completa ao longo do último século, os sistemas de saneamento não foram projetados com a intenção de combater a resistência bacteriana (Bürgman et al., 2018; Qiao et al., 2018). Além disso, sabemos que existe um aumento da demanda de água com o aumento da população mundial, logo a eficiência do tratamento de esgoto para a liberação posterior de águas seguras são desafios a serem vencidos (Kumar et al., 2018).

## 2.4 NOVOS MÉTODOS DE TRATAMENTO DE ESGOTO

Diferentes processos de oxidação avançados, como cloração, desinfecção por ultravioleta (UV) e ozonização, foram recentemente empregados para controlar as bactérias resistentes a antibióticos e os genes de resistência em efluentes nas águas residuais (Lorenzo et al., 2018; Ren et al., 2018). Mas a eficácia nesse controle ainda é controversa. Existem estudos que divergem quando ao uso do hipoclorito de sódio sobre a cloração se ele é ou não é eficaz na inativação dessas bactérias e genes de interesse. O uso de ozônio é possível, mas a liberação de genes de resistência livres das células das bactérias diminui a eficiência da oxidação. Com isto há uma necessidade de desenvolvimento de novas alternativas para a inativação dos genes e das bactérias resistentes nas águas residuais (Ren et al., 2018).

A desinfecção de esgoto tem o objetivo de fornecer proteção aos seres humanos da exposição aos microrganismos patogênicos presente no meio hídrico, o cloro é amplamente utilizado como desinfetante em estações de tratamento de esgoto por conta de sua eficácia, baixo custo e facilidade de uso. O aumento de cloro pode aumentar a eficiência da desinfecção, mas além do custo aumentar pode ocorrer efeitos adversos ao ecossistema. Li et al (2017) sugeriram duas novas possíveis abordagens que poderiam impactar na maior eficiência da desinfecção, que seria a da cloração ser feita em duas ou três etapas, pois além de ser um pouco mais econômico, também seria mais vantajoso para as estações de tratamento de esgoto reduzindo os impactos adversos (Li et al., 2017a; Li et al., 2017b).

Atualmente um dos tratamentos eficientes utilizados é o de digestão anaeróbia com pré-tratamento por hidrólise térmica, visto que o pré-tratamento térmico leva à hidrólise da lama induzindo a destruição das paredes celulares e a liberação do conteúdo do citoplasma de bactérias. O que pode melhorar a disponibilidade do substrato para o crescimento de microrganismos metanogênicos e reduzir o tempo de retenção de sólidos da digestão anaeróbia, impulsionando a produção de metano. Onde a matéria orgânica é liberada e degradada por vias metanogênicas durante a digestão anaeróbia (Tong et al., 2019).

Quando ocorre a higienização com altas temperaturas, filtros de gotejamento, digestão anaeróbia ou digestão aeróbia termofílica autotérmica no lodo de esgoto, pode ocorrer a diminuição de patógenos como *E. coli* e *Salmonella*, aumentando a taxa de bactérias

termotolerantes. Mas a diminuição destas bactérias em específico, não significa que outros microrganismos patogênicos não estejam presentes, pois outras espécies podem inibir o lodo de esgoto e sobreviver aos processos de tratamento. Logo, processos de tratamento do lodo como digestão, compostagem ou carbonização térmica não garantem um produto final sem contaminantes (Fijalkowski et al., 2017).

A poluição vinda da pecuária e avicultura se tornou a terceira maior fonte de poluição, ficando atrás apenas da poluição industrial e doméstica. Logo, tratar adequadamente o esgoto da pecuária e da avicultura de maneira eficaz é uma questão importante no tratamento de esgoto. Por conseguinte, uma nova estratégia de tratamento pode ser o uso de flocculantes microbianos que podem floccular bactérias como *Escherichia coli* e leveduras por meio de vários mecanismos de ação. Assim, os flocculantes podem ser adicionados para eliminar microrganismos e diminuir a quantidades destes no meio aquático (Zhang et al., 2019).

Novos estudos veem sendo realizados com o intuito de investigar mecanismos para diminuir a presença de resíduos de antibióticos e de genes de resistência presentes nas estações de tratamento de esgoto. Le et al (2018) comparou o uso de um tratamento com biorreator (MBR), que utiliza de membrana de filtração e reator biológico suspenso, e o uso de sistemas ativado convencionais (CAS), que se utiliza de clarificadores secundários convencionais. No geral houve diminuição das concentrações de antibióticos significativamente tanto no sistema MBR quanto no CAS, atribuído à biodegradação e biossorção no lodo ativado. Essa diminuição dependeu de propriedades físico-químicas como  $pK_a$ ,  $\log K_{ow}$ , estado de ionização, grupos funcionais dos antibióticos alvo e a população microbiana lá presente (Le et al., 2018).

A membrana de microfiltração do MBR é mais eficiente do que os sistemas CAS no que se refere à remoção de bactérias com genes de resistência. É importante ressaltar que a filtração por membrana só pode reter bactérias maiores do que o tamanho dos poros da membrana utilizada (0,4  $\mu m$ ), logo bactérias que não cultiváveis com tamanho menor do que o poro não podem ser identificadas e provavelmente não serão removidas com o uso de membranas permanecendo presentes no efluente (Le et al., 2018).

Quanto aos genes de resistência, não houve redução significativa utilizando o sistema CAS à exceção do gene *sul2*. Já utilizando o sistema MBR, houveram diminuições significativas nos genes *bla<sub>CTX-</sub>*, *bla<sub>SHV</sub>*, *ermB*, *sul1*, *sul2*, *tet* (M), *tet* (O). O estudo demonstrou que o uso de tratamento com biorreator utilizando de membrana de filtração poderia ser um manejo importante para a atual situação de crise de resistência microbiana que enfrentamos. Mas também se salienta que uma quantidade considerável de genes de resistência permaneceu mesmo após os tratamentos, sendo possível que esses genes existissem na forma de DNA livre sem estar associados com células de proteção, ou estivessem em bactérias menores do que os poros das membranas (Le et al., 2018).

A fotocatalise é uma das tecnologias mais avançadas para eliminar os contaminantes do meio ambiente. Em 1985 um trabalho pioneiro foi desenvolvido envolvendo a esterilização de células microbianas por pós semicondutores. A inativação de bactérias por fotocatalise com diferentes catalisadores tem sido estudada em virtude do seu forte poder oxidante e sua alta resistência fotoquímica à corrosão de longo prazo. O óxido de titânio ( $TiO_2$ ) é um semicondutor eficiente principalmente na fase anatase. As espécies reativas de oxigênio, como radical hidroxila (OH), que é gerado pela irradiação do  $TiO_2$ , atacaria os componentes orgânicos vitais dos microrganismos, como membranas celulares, RNA, DNA, proteínas e lipídios, resultando na morte dos microrganismos. O  $TiO_2$  é capaz de remover bactérias com genes de resistência em escala laboratorial, mas são necessárias mais pesquisas no método real de tratamento de esgoto em escala de campo para confirmar sua eficácia (Guo et al., 2017; Ren et al., 2018).

Um método promissor para melhorar a eficiência do tratamento de águas residuais é o processo de oxidação avançado, pois este remove substâncias perigosas por meio da produção de radicais livres reativos, como radical hidroxila (OH) ou radical sulfato ( $SO_4^-$ ). O processo

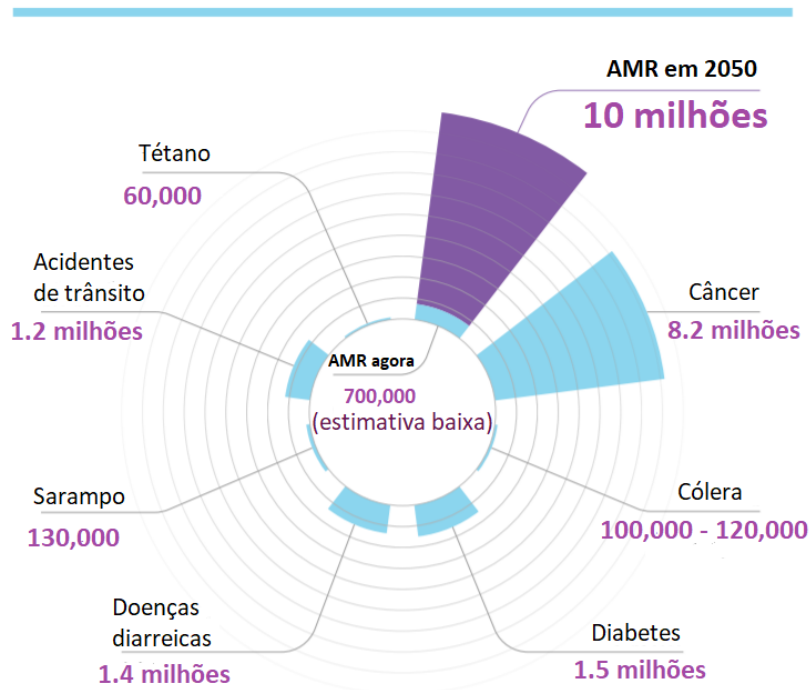
utilizando  $\text{SO}_4^-$  é vantajoso por conta da sua faixa de pH mais ampla, vida útil mais longa, e maior seletividade de oxidação. Geralmente os métodos empregados para geração de radicais livres são o ultravioleta (UV), calor, pH alto e íons de metais de transição (Zhou et al., 2020).

O uso de UV se destaca pela segurança e viabilidade nas estações de tratamento de esgoto, já que o UV pode danificar diretamente o ácido nucleico da célula, sendo importante para o tratamento de bactérias com genes de resistência (Ren et al., 2018; Zhou et al., 2020). O método que utiliza persulfato ativado por UV ( $\text{SO}_4^- + \text{UV}$ ), pode ser usado para remoção de antibióticos, além de inativar genes de resistência e bactérias com genes de resistência, sendo mais eficiente na remoção do que só o tratamento com UV tradicional. Tais características fazem deste um método promissor para tratar profundamente as águas residuais, reduzindo os riscos à saúde humana (Zhou et al., 2020).

## 2.5 RESISTÊNCIA A ANTIBIÓTICOS

A multiresistência aos antibióticos (AMR) foi classificada pela Organização Mundial da Saúde como uma das três maiores ameaças à saúde pública no século 21, estimando que as 700.000 mortes anuais atualmente atribuídas às infecções por patógenos resistentes a medicamentos irão aumentar para 10 milhões em 2050 (Figura 1), caso novas medidas sobre a resistência bacteriana não forem tomadas (Lorenzo et al., 2018).

### MORTES ATRIBUÍVEIS A AMR TODOS OS ANOS



**Figura 1.** Mortes atribuídas à resistência aos antibióticos ao longo dos anos. Fonte: Modificado de O'Neill (2016).

Analisando o sequenciamento do genoma bacteriano, encontram-se genes que são específicos para responder as várias moléculas de origem externa tais como os genes de resistência a antibióticos. Esses genes podem codificar enzimas responsáveis por alterar os antibióticos. (Loureiro et al., 2016; Wright, 2010). Logo esses genes são a fonte de resistência a antibióticos e podem ser transmitidos entre em bactérias presentes no ambiente e as potencialmente patogênicas (Lobanovska et al., 2017; Loureiro et al., 2016; Wright, 2010).

Entre os produtos farmacêuticos que mais se destacam estão os antibióticos (Jank et al., 2014; Jendrzejewska et al., 2018; Naquin et al., 2015). São produtos amplamente utilizados na proteção à saúde tanto dos humanos quanto dos animais em diversas condições, seja no tratamento de doenças ou para aumentar a taxa de crescimento de animais, ou seja, promotores de crescimento (Gao et al., 2012; Monteiro et al., 2016; Qiao et al., 2018; Zhang et al., 2009).

Embora alguns dos antimicrobianos administrados nos animais sejam usados exclusivamente em aplicações veterinárias, grande parte pertence às mesmas famílias estruturais dos antimicrobianos usados na medicina humana. Como eles compartilham as mesmas estruturas químicas moleculares básicas e mecanismos de ação, pode-se supor que esses antibióticos estejam exercendo pressões seletivas sobre as bactérias humanas comensais e patogênicas (Berendonk et al., 2015).

Justamente por esses produtos serem substâncias biológicas ativas podem afetar negativamente o ecossistema, visto que os antibióticos foram formulados para inibir o crescimento ou matar bactérias (Jendrzejewska et al., 2018; Lamba et al., 2017; Singer et al., 2019). Mas os antibióticos são fracamente metabolizados por humanos e animais (Qiao et al., 2018) e no final acabam permanecendo no organismo do hospedeiro, sendo excretados nas fezes ou na urina sob a forma original ou sob metabólitos (Jendrzejewska et al., 2018; Lamba et al., 2017; Qiao et al., 2018; Singer et al., 2019).

Estima-se que o consumo dos mais diversos antibióticos esteja entre 0,1 a 0,2 milhões de toneladas por ano (Kumar et al., 2018), com a maior parte do consumo sendo destinada para fins agrícolas em torno de 63.000 a 240.000 toneladas por ano (Lobanovska et al., 2017). O uso generalizado destes compostos resulta no aparecimento de populações bacterianas resistentes aos antibióticos e geralmente é aceito como um dos caminhos principais para o aumento da proliferação destas bactérias resistentes no ambiente (Coetzee et al., 2017; Kumar et al., 2018; Lorenzo et al., 2018; Loureiro et al., 2016).

Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2018 revelam o consumo estimado de antibióticos em diversos países. Os dados foram coletados em 65 países e territórios, apresentando grandes diferenças nas taxas de consumo dos países. A União Europeia forneceu os dados mais completos para a OMS, onde apresentou um consumo médio de 17,9 doses diárias definidas para cada mil habitantes por dia, enquanto que o Brasil no ano de 2016 apresentou um consumo médio de 22,75 doses diárias definidas para cada mil habitantes por dia, um dado alarmante se considerarmos as toneladas métricas que isso representa em torno de 2225,47 (WHO, 2018; OPAS, 2018).

A descoberta da penicilina foi muito mais do que um simples acidente. Milhares de vidas foram salvas desde a sua introdução na terapia médica em 1942 (Qiao et al., 2018), principalmente durante as guerras. Este fato representa um marco histórico, e serviu de base para que outros cientistas começassem a pesquisar novos antimicrobianos mais potentes, dando início à era dos antibióticos (Lobanovska et al., 2017).

Como exemplo das penicilinas de diferentes gerações temos a penicilina G, metecilina, ampicilina, carbenicilina, oxacilina, metecilina e entre outros. Mas logo após a descoberta da penicilina houve evidência do primeiro sinal de resistência ao antibiótico, em meados de 1940. Na década de 1960, essa rápida disseminação da resistência à penicilina foi temporariamente interrompida com o uso da metecilina. Mas mesmo com as novas gerações de penicilinas sendo desenvolvidas o surgimento de resistência caminhava lado a lado, principalmente pelo uso abusivo destes medicamentos (Lobanovska et al., 2017).

Com a introdução da metecilina, em 1959, ela passou a ser usada no tratamento de infecções causadas por *Staphylococcus aureus*. Mas após um ano do uso da metecilina, houve relato de *Staphylococcus aureus* resistente à metecilina (MRSA). De 1960 até o início da década de 1990 essa resistência, a qual é conferida pelo gene *mecA*, só havia sido encontrada em



ambientes hospitalares, mas após esta data passou a ser encontrada na comunidade (Galler et al., 2018; Naquin et al., 2015).

As penicilinas são um dos medicamentos bactericidas mais comuns. Pertencem à classe dos  $\beta$ -lactâmicos, assim como as cefalosporinas, os carbapenêmicos e os monobactâmicos (Lobanovska et al., 2017; Galler et al., 2018; Jendrzejewska et al., 2018). A resistência a essa classe pode estar relacionada à presença de  $\beta$ -lactamases. A produção de  $\beta$ -lactamases de espectro estendido (ESBLs) é um importante mecanismo de resistência presente nas enterobactérias (Jendrzejewska et al., 2018; Lago et al., 2010; Loureiro et al., 2016).

As ESBLs são capazes de hidrolisar penicilinas (tais como ampicilina, amoxicilina entre outros), cefalosporinas de todas as gerações (tais como cefotaxima, ceftriaxona entre outras) e monobactâmicos (tal como aztreonam) (Hijazi et al., 2016; Jendrzejewska et al., 2018; Lago et al., 2010; Mahato et al., 2019). Em virtude de limitar as opções terapêuticas para o tratamento de diversas doenças (Jendrzejewska et al., 2018; Lago et al., 2010), estas enzimas são reconhecidas globalmente como graves ameaças (Akiba et al., 2016).

As ESBLs são produzidas com maior frequência por algumas cepas de *E. coli* e *Klebsiella pneumoniae* (Mahato et al., 2019; Sib et al., 2019). Mais de 200 tipos de ESBLs já foram descritas em diferentes espécies da família *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp entre outros. Esses diversos organismos produzem variantes das  $\beta$ -lactamases TEM, SHV e CTX-M (Hijazi et al., 2016).

Apesar das ESBLs serem mais prevalentes hoje em dia, após a introdução das cefalosporinas de última geração, monobactâmicos e carbapenêmicos na década de 1980, relatou-se o primeiro mecanismo de resistência de amplo espectro: a superprodução do *ampC* cromossômico. O gene foi detectado antes mesmo do primeiro relato de sua transmissão via plasmídeos, o qual ocorreu em 1989. Sabe-se que as várias  $\beta$ -lactamases AmpC são responsáveis por causar resistência a carbapenêmicos acima do limiar clínico. Em virtude da alta frequência de ocorrência de *ampC* em isolados multiresistentes, a disseminação mediada por plasmídeos também é um tópico bastante preocupante atualmente (Böhm et al., 2020).

A resistência aos carbapenêmicos tornou-se uma preocupação mundial, e é crescente a quantidade de relatos sobre a detecção de isolados produtores de carbapenemases em ambientes clínicos, lodo de esgoto ativo, rios e lagos. Alguns genes de carbapenemase que são conhecidos e podem ser encontrados no meio ambiente, são: *bla*<sub>KPC-2</sub>, *bla*<sub>GES-1</sub>, *bla*<sub>IMP-1</sub>, *bla*<sub>VIM-2</sub> e *bla*<sub>OXA-48</sub> (Yang et al., 2016).

Uma outra preocupação mundial são as metalo- $\beta$ -lactamases (MBLs), fonte de resistência adquirida a carbapenêmicos em bactérias Gram-negativas. Os genes das MBL adquiridos estão localizados em elementos genéticos móveis, o que é preocupante, pois permite uma maior disseminação (Jendrzejewska et al., 2018; Marathe et al., 2019; Walsh et al., 2005). A metalo- $\beta$ -lactamase de Nova Delhi (NDM), hidrolisa todos os antimicrobianos  $\beta$ -lactâmicos conhecidos até o momento, à exceção do monobactam. Esta enzima foi relatada pela primeira vez em uma cepa de *Klebsiella pneumoniae* isolada de um suco que havia viajado para Nova Delhi na Índia (Akiba et al., 2016).

Embora as cepas de *Enterobacteriaceae* positivas para o NDM-1 tenham sido isoladas em todo o mundo, grande parte dos pacientes relatou que haviam visitado e / ou internado no subcontinente indiano ou nos países dos Balcãs (Akiba et al., 2016). As MBLs são capazes de hidrolisar a maioria dos  $\beta$ -lactâmicos, incluindo os carbapenêmicos, interferindo drasticamente no tratamento que é utilizado hoje em dia para as infecções causados por esses microrganismos (Jendrzejewska et al., 2018; Walsh et al., 2005).

Os enterococos resistentes à vancomicina foram as primeiras bactérias resistentes a antibióticos já documentadas, tendo origem primária na criação de animais. O aumento da resistência à vancomicina foi causado principalmente pelo uso do glicopeptídeo avoparcina, empregado como promotor de crescimento em aves, gado e suínos a partir da década de 70

(Galler et al., 2018). O *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina é uma das principais causas de infecção afetando particularmente os pacientes imunocomprometidos em estado crítico (Gouliouris et al., 2019). Apesar, do uso de glicopeptídeos ter sido proibido na produção de gado na União Europeia em 1996, os enterococos resistentes à vancomicina ainda podem estar presentes em animais e no ambiente hospitalar. Em consequência disto, os enterococos resistentes à vancomicina estão presentes em águas residuais e superficiais (Galler et al., 2018).

Em 1949 descobriu-se a colistina (polimixina E), que é amplamente utilizada na medicina veterinária. Com o surgimento das bactérias multirresistentes, a colistina começou a ser empregada como um agente terapêutico contra infecções potencialmente fatais. Concomitantemente ao uso da colistina nos humanos, houve identificação do gene *mcr-1* que é um mecanismo de resistência transferível à colistina. Esse gene foi descrito em *Enterobacteriaceae* de humanos e gados em todo o mundo (Müller et al., 2018; Ovejero et al., 2017; Qiao et al., 2018), além de ter sido relatado em águas residuais alemãs (Müller et al., 2018; Sib et al., 2019). Outros genes também surgiram, tais como *mcr-2* e *mcr-3*, disseminando-se mundialmente (Qiao et al., 2018).

A importância dos esgotos na disseminação de genes de resistência foi demonstrada em um estudo de Ovejero et al. (2017), que analisou amostras de rio e esgoto da Espanha. Os autores não encontraram o gene *mcr-1* nas amostras de rio, mas verificaram que 1/3 dos isolados de *Enterobacteriaceae* foram positivos para este gene. O gene estava presente majoritariamente em *E. coli*, mas também foi detectado em uma amostra de *K. pneumoniae*. Além de resistência a *mcr-1*, os isolados apresentaram resistência a outros antibióticos como quinolonas, aminoglicosídeos,  $\beta$ -lactâmicos e cefalosporinas de terceira geração (Ovejero et al., 2017).

Com a descoberta de novos medicamentos menos tóxicos, como os aminoglicosídeos, o uso da colistina havia ficado mais restrito aos tratamentos tópicos na medicina humana. Já na medicina veterinária o uso da colistina era indicado no tratamento e também na prevenção de infecções. O aumento crescente da resistência aos antibióticos, somando à escassez de novos medicamentos, resulta na falta de antibióticos eficazes contra bactérias multirresistentes. Por este motivo, apesar de sua toxicidade, a colistina foi reintroduzida na medicina humana como um antibiótico de último recurso (Ovejero et al., 2017).

As tetraciclina são antibióticos de amplo espectro que são frequentemente utilizados contra bactérias Gram-negativas e Gram-positivas. Possuem inúmeras vantagens como ampla disponibilidade, baixo custo e poucos efeitos colaterais. O uso desses grupos de antibióticos aumentou nos últimos anos, levando ao surgimento de bactérias resistentes à tetraciclina, o que agora limita o uso desses fármacos (Jahantigh et al., 2020).

Os mecanismos de resistência adquirida à tetraciclina incluem os genes *tet*, que estão relacionados com bombas de efluxo, proteção ribossomal e desativação enzimática. Os genes *tet* são encontrados em bactérias Gram-negativas com mais frequência. Os genes *tet A*, *tet B*, *tet C*, *tet D* e *tet G* são exemplos destes genes (Jahantigh et al., 2020).

As quinolonas foram introduzidas em 1962 (Valera et al., 2015), e são frequentemente empregadas no tratamento de doenças infecciosas graves em humanos (Akiba et al., 2016; Valera et al., 2015). Estes fármacos possuem alto consumo e persistência no meio aquático (Narciso-da-Rocha et al., 2018; Xu et al., 2015). Acreditava-se que essas drogas contornassem o problema das bactérias resistentes, já que nenhum mecanismo de resistência específico para essa nova classe de antibióticos deveria existir na natureza. No entanto, com a introdução das quinolonas na prática clínica, a resistência foi relatada em diversos ambientes. Em *Enterobacteriaceae*, a resistência às quinolonas emergiu independentemente e está associada a mutações cromossômicas e / ou a genes transmitidos por plasmídeos (Valera et al., 2015).

O mecanismo mais frequente de resistência às quinolonas inclui mutações determinantes em genes como *gyrA* e *parC* (Akiba et al., 2016; Valera et al., 2015). Os genes de resistência a quinolonas associados a plasmídeos também foram descritos (Valera et al.,

2015), tais como *qnrA1*, *qnrB*, *qnrB10* e *qnrS1* (Akiba et al., 2016). O gene *qnrS* está associado à resistência às fluoroquinolonas e se tornou cada vez mais prevalente em ambientes influenciados antropogenicamente (Rodriguez-Mozaz et al., 2015). Esses genes além de conferirem resistência, tem-se argumentado que sua presença pode favorecer a ocorrência de mutações cromossômicas, as quais irão aumentar a concentração inibitória mínima tolerada e, portanto, o nível de resistência (Valera et al., 2015).

A evolução da indústria farmacêutica acarretou no crescente uso de antibióticos na clínica humana e na agricultura resultando em contaminação dos meios aquáticos, aumentando consequentemente o tamanho das populações bacterianas que possuem genes de resistência a antibióticos. Tal resistência se tornou um grande desafio para a saúde pública, visto que certas infecções podem apresentar dificuldade para serem tratadas (Ahn et al., 2016).

O número de estudos sobre bactérias resistentes a antibióticos vem aumentando expressivamente, principalmente na área relacionada ao ambiente aquático (Ahn et al., 2016). O aumento da disseminação destes genes, pode potencializar o surgimento de doenças novas ou até mesmo de antigas (Taylor et al., 2011). Logo, existe uma preocupação global com a disseminação de genes de resistência a antibióticos, e sabe-se que esse problema não se restringe à clínica, uma vez que a maioria dos antibióticos administrados aos seres humanos e usados pela comunidade tem o esgoto como destino final (Gomi et al., 2018; Karkman et al., 2018).

## 2.6 TRANSFERÊNCIA DE GENES DE RESISTÊNCIA

A transferência horizontal de genes de resistência a antibióticos por meio de elementos genéticos móveis configura-se numa ameaça para os humanos (Qiao et al., 2018). Existem quatro mecanismos principais pelos quais uma bactéria pode ser resistente: a exclusão da droga pela membrana celular, modificação intracelular e / ou desativação do antimicrobiano por enzimas, extrusão pela célula e redução na sensibilidade do alvo. Esses diferentes mecanismos podem evoluir naturalmente nas bactérias patogênicas ou serem adquiridos por transferência horizontal de genes de bactérias oriundas de outras fontes ambientais (Singer et al., 2019; Taylor et al., 2011).

A transmissão horizontal de genes de resistência pode se dar através de elementos genéticos móveis como plasmídeos, transposons e integrons (Loureiro et al., 2016; Valera et al., 2015; Wei et al., 2018; Zhou et al., 2018), entre diferentes espécies e gêneros bacterianos, patogênicos ou não. A posterior transmissão dessas bactérias a diversos hospedeiros e reservatórios ambientais provavelmente desempenha um importante papel na disseminação da resistência bacteriana (Loureiro et al., 2016; Zhou et al., 2018).

Os integrons são considerados indicadores do potencial de transferência horizontal de genes dada à sua capacidade de capturar cassetes de genes exógenos. Seus mecanismos de transferência são específicos do local em que se encontram, seja em plasmídeos ou cromossomos. Se localizados em plasmídeos, eles têm mais chances de transmissão entre espécies diferentes, resultando em uma maior capacidade de integração com outras bactérias (Ren et al., 2018).

Os genes que conferem resistência a antibióticos, podem ser encontrados nos mais diversos ambientes, sejam eles remotos ou primitivos, apesar de geralmente alguns deles não serem clinicamente relevantes (Zhou et al., 2018). Em contrapartida, os ambientes com níveis elevados de pressão antropogênica, são constantemente contaminados com genes de resistência que apresentam risco para a saúde humana e animal (Manaia et al., 2018; Zhou et al., 2018).

As estações de tratamento de esgoto fazem uma das mais importantes conexões entre a população humana e o meio aquático. Existem estudos que colocam as estações de tratamento de esgoto e as águas residuais como os locais preferenciais para a transferência horizontal de

genes, facilitando a disseminação de genes de resistência antimicrobiana (An et al., 2018; Manaia et al., 2018; Marathe et al., 2019; Suzuki et al., 2019).

Para incluir os genes de resistência e elementos genéticos móveis na lista de contaminantes de preocupação emergente, exigiam-se definições claras sobre os métodos de monitoramento necessários. Para serem aplicados como indicadores de resistência, com o intuito de facilitar o rastreamento da fonte contaminante no ambiente, certos genes devem ser abundantes em fontes antropogênicas e raros nos ecossistemas aquáticos e terrestres. Genes de resistência que podem ser utilizados como indicadores são: *bla*<sub>TEM</sub>, *bla*<sub>CTX-M</sub>, *bla*<sub>VIM</sub> e *bla*<sub>NDM-1</sub>, os quais codificam β-lactamases; o *sul1*, que codifica para a dihidropteroato sintase responsável pela resistência à sulfonamida; *tet M*, que codifica para resistência à tetraciclina; e *van A*, que codifica para resistência à vancomicina (Berendonk et al., 2015).

Um estudo realizado na China por Su et al (2017), demonstrou que o resistoma do esgoto urbano representa a variação dos genes de resistência a antibióticos presentes no trato gastrointestinal dos cidadãos, que são diretamente transportados para as estações de tratamento de águas residuais (Su et al., 2017). O esgoto municipal abriga diversos genes de resistência, os quais conferem resistência a quase todos os antibióticos em grande ou pequena porcentagem, destacando que o esgoto municipal deve ser um importante eixo para a transferência de genes de resistência a antibióticos para o meio ambiente (Su et al., 2017; Zhou et al., 2018).

Le et al (2018) demonstraram em seu estudo, que o gene da integrase classe 1 (*int1*) tendeu a se agrupar com genes de resistência como *bla*<sub>KPC</sub>, *bla*<sub>NDM-1</sub>, *bla*<sub>CTX-M</sub>, *qnrA*, *sul1* e *sul2* em todas as amostras de águas residuais analisadas. Tal fato indica uma possível relação entre esses genes de resistência e a enzima integrase, sugerindo a potencial disseminação dos genes de resistência a antibióticos via transferência horizontal de genes em comunidades bacterianas durante os processos de tratamento (Le et al., 2018).

Quanto às bactérias indicadoras, no trato gastrointestinal de mamíferos está presente uma bactéria Gram-positiva residente natural deste local, o *Enterococcus faecalis*, um patógeno oportunista que causa disbiose intestinal e infecções da corrente sanguínea. Os Enterococos, incluindo *E. faecalis*, surgiram como patógenos adquiridos majoritariamente em hospitais e adquiriram cada vez mais características patogênicas e de resistência a antibióticos (Duerkop et al., 2016). Assim, a resistência a antibióticos em *E. faecalis* é preocupante, considerando-se o surgimento de organismos que são resistentes aos antibióticos de último recurso, como a vancomicina e a daptomicina. Ademais, *E. faecalis* pode atuar como um canal para a transferência horizontal de DNA entre outros patógenos oportunistas, como *Clostridium difficile* e *Staphylococcus aureus*, tornando importantíssimo o controle de populações bacterianas como a de Enterococos (Duerkop et al., 2016).

Os biofilmes, que são associações de bactérias formadas sobre superfícies bióticas e abióticas, também propiciam um ambiente ideal para a transferência horizontal de genes e o acúmulo de patógeno. Por conta da alta densidade bacteriana e da diversidade de espécies em um espaço confinado, essa formação de biofilme pode ocorrer nas estações de tratamento de esgoto, favorecendo a disseminação de genes de resistência nesses locais (Ren et al., 2018; Sib et al., 2019).

## **2.7 RESÍDUOS DE ANTIMICROBIANOS NA MANUTENÇÃO DE PÓPLUAÇÕES RESISTENTES NAS STAÇÕES DE TRATAMENTO DE ESGOTO**

Por serem parcialmente metabolizados por humanos e animais, os antibióticos são excretados como produto original ativo nas fezes e urina (Lamba et al., 2017; Qiao et al., 2018). Isso representa um total entre 20 e 97% de qualquer dose da maioria dos antibióticos (Lorenzo

et al., 2018) que é encaminhada ao meio ambiente (Gao et al., 2012; Monteiro et al., 2016; Qiao et al., 2018) através de águas residuais e esterco (Qiao et al., 2018).

Remédios não utilizados, excedentes ou desatualizados, muitas vezes são descartados em vasos sanitários, embora esta prática não seja recomendada atualmente (Monteiro et al., 2016). A presença dos produtos farmacêuticos nas águas ambientais pode causar diferentes efeitos adversos, incluindo toxicidade aquática, desenvolvimento de resistência em bactérias patogênicas, genotoxicidade e distúrbios endócrinos (Monteiro et al., 2016).

Os metabólitos dos antibióticos podendo ser ou não bioativos, podem ser transformados de volta no composto original ou em alguma outra substância bioativa. Sabendo disto é fundamental saber sobre o destino ambiental dos antibióticos e seus metabólitos, que consequentemente contribuem para o aumento da prevalência e diversidade da resistência aos antibióticos (Qiao et al., 2018).

Para facilitar o surgimento de novos determinantes de resistência, a pressão de seleção de antibióticos e outros agentes antibacterianos deve provavelmente ser crítica (Bengtsson-Palme et al., 2016; Voigt et al., 2020), já que constitui um pré-requisito para a fixação de mutações ou eventos de transferência de genes em populações bacterianas. Além disso, os antibióticos têm o potencial de aumentar a probabilidade desses eventos, pois foi demonstrado que em concentrações suficientes estes aumentam as taxas de mutação, induzem a atividade de transposons, recombinação e mobilização de DNA (Bengtsson-Palme et al., 2016).

Os antibióticos entram no meio ambiente através de diversas vias como: efluentes das estações de tratamento de esgoto doméstico, resíduos da produção agrícola e da aquicultura, aplicação direta em algumas plantas, efluentes industriais da produção farmacêutica e escoamento agrícola (Qiao et al., 2018). A concentração de antibióticos varia de alguns ng L<sup>-1</sup> a dezenas de µg L<sup>-1</sup> (Jank et al., 2014; Monteiro et al., 2016; Qiao et al., 2018). A coexistência de antibióticos e bactérias nas estações de tratamento aumenta a possibilidade de desenvolvimento de novos mecanismos de resistência (Lamba et al., 2017).

Diferentes métodos podem ser utilizados para quantificar a presença de antibióticos como cromatografia líquida de injeção direta (Voigt et al., 2020), cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa (Jank et al., 2014), cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa com ionização por eletrospray (Novo et al., 2013), e cromatografia líquida com espectrometria de massa triplo quadrupolo (Rodriguez-Mozaz et al., 2015; Sun et al., 2016).

Uma combinação de abordagens é utilizada para detectar os genes de resistência e bactérias portadoras de genes de resistência, como abordagens combinadas baseadas em cultura de bactéria e métodos moleculares como: PCR (Hijazi et al., 2016; Müller et al., 2018; Tong et al., 2019; Voigt et al., 2020; Yang et al., 2016; Zhang et al., 2019), qPCR (Müller et al., 2018; Tong et al., 2019; Yang et al., 2016; Zhang et al., 2012; Zhang et al., 2019), eletroforese em gel de gradiente desnaturante (Zhang et al., 2012), microarray (Zhang et al., 2012), proteômica (Zhang et al., 2012) em estações de tratamento de esgoto (Hijazi et al., 2016; Voigt et al., 2020).

Diversos estudos relatados por Qiao et al. (2018), demonstram a detecção de antibióticos tanto nos afluentes quanto nos efluentes de estações de tratamento de esgoto, os compostos mais encontrados incluem: eritromicina, sulfadiazina, sulfamerazina, sulfametazina, sulfametoxazol, trimetoprima, norfloxacin, tetraciclina, oxitetraciclina, ciprofloxacina, enrofloxacin, norfloxacin, ofloxacin e entre outros. Estes estudos demonstram a ineficiência das estações de tratamento convencionais na remoção destes resíduos.

Uma análise sazonal realizada na China demonstrou concentrações maiores de antimicrobianos nos meses de dezembro, fevereiro e maio, e concentração menor em agosto. Este fato deve estar correlacionado com o maior consumo de antibióticos e antimicrobianos nas estações frias além da menor eficiência de remoção biológica devido à baixa temperatura, e o

menor consumo nas estações chuvosas ou quentes indicando a diluição do esgoto pela precipitação vinda da chuva ou pelo consumo de água (Sun et al., 2016).

Compilando dados de quarenta artigos, demonstra-se que genes de resistência a antibióticos são detectados em bactérias presentes nas mais diversas estações de tratamento de esgoto ao redor do globo (Tabela 1).

**Tabela 1.** Exemplos de genes de resistência a antibióticos presentes no esgoto.

Grupos	Genes de resistência	Referências <sup>a</sup>	
<b>β-lactâmicos</b>	<i>pen A</i> , <i>pep-EC</i> , <i>bla OXA-58</i>	11	
	<i>bla CTX-M</i> , <i>bla TEM</i> , <i>amp C</i>	35	
	<i>bla CTX-M</i> , <i>bla TEM</i> , <i>bla OXA</i>	16, 18	
	<i>bla TEM-1</i>	13, 15, 28	
	<i>bla KPC</i>	16	
	<i>bla CTX-M</i> , <i>bla OXA-A</i> , <i>bla SHV</i> , <i>bla TEM</i>	26	
	<i>bla CTX</i> , <i>bla OXA</i> , <i>bla TEM</i> , <i>bla VEB</i> , <i>bla VIM</i>	40	
	<i>bla VEM</i> , <i>bla GES</i> , <i>bla OXA-10</i> , <i>cfxA</i>	2	
	<i>bla VIM</i> , <i>bla KPC</i>	32	
	<i>bla TEM</i>	5, 12, 17, 22, 27, 30	
	<i>bla OXA</i>	6, 29	
<b>Penicilinas</b>	<i>mec A</i>	1, 7, 14, 15, 25, 29	
	<i>bla CTX-M-1</i> , <i>bla CTX-M-3</i> , <i>bla CTX-M-9</i> , <i>bla CTX-M-14</i> , <i>bla CTX-M-15</i> , <i>bla TEM-1</i>	24	
	<i>bla OXA-10</i>	1, 2, 34, 40	
	<i>bla CTX-M-15</i> , <i>bla TEM-1</i> , <i>bla CTX-M-1</i> , <i>bla CTX-M-3</i> , <i>bla CTX-M-14</i> , <i>bla CTX-M-38</i> , <i>bla SHV-1</i> , <i>bla SHV-2</i> , <i>bla SHV-11</i> , <i>bla SHV-12</i>	1, 7, 20	
<b>Cefalosporinas</b>	<i>bla CTX-M-15</i> , <i>bla TEM-1</i> , <i>bla CTX-M-1</i> , <i>bla CTX-M-14</i> , <i>bla CTX-M-38</i> , <i>bla SHV-1</i> , <i>bla SHV-2</i> , <i>bla SHV-11</i> , <i>bla SHV-12</i> , <i>bla PER-1</i>	20	
	<i>bla IDC-1</i> , <i>bla IDC-2</i>	4	
	<i>bla CTX-M-55</i>	28	
	<i>bla SHV-1</i>	24, 31	
	<i>bla CTX-M</i>	3, 5	
	<b>Carbapenêmicos</b>	<i>bla PER-1</i>	7
		<i>bla KPC-2</i>	24, 31

**Tabela 1.** Continuação.

	<i>bla</i> KPC-3	24
	<i>bla</i> OXA-23	13
	<i>bla</i> IMP, <i>bla</i> OXA-48, <i>bla</i> OXA-58	22
	<i>bla</i> CTX-M-2, <i>bla</i> DHA-1, <i>bla</i> KHM-1	34
	<i>bla</i> GIM, <i>bla</i> KPC, <i>bla</i> NDM, <i>bla</i> VIM, <i>bla</i> OXA-48, <i>bla</i> OXA-51	23
	<i>bla</i> NDM-1	1, 16, 18, 19, 22, 24, 35
	<i>bla</i> NDM-5	1, 18
	<i>bla</i> NDM-7	1
	<i>bla</i> VIM-2	24, 38
	<i>bla</i> OXA-48	3, 18, 38
	<i>bla</i> OXA-1	1, 24
	<i>bla</i> OXA-16	2
	<i>bla</i> GES-5, <i>bla</i> GES-6, <i>bla</i> GES-24, <i>bla</i> IMP-8, <i>bla</i> IMP-19, <i>bla</i> NDM-5, <i>bla</i> KPC-2, <i>bla</i> VIM-1	9
	<i>bla</i> GES-1, <i>bla</i> IMP-1, <i>bla</i> KPC-2	38
<b>Quinolonas</b>	<i>oqx</i> A, <i>oqx</i> B	11, 18, 34
	<i>gry</i> A, <i>qnr</i> C, <i>qnr</i> D, <i>par</i> C	37
	<i>qnr</i> A1, <i>qnr</i> B, <i>qnr</i> B10, <i>qnr</i> S1	1
	<i>qnr</i> B4	34
	<i>qnr</i> A1, <i>qnr</i> B1	18
	<i>qnr</i> B, <i>qnr</i> D, <i>qnr</i> S	21
	<i>qnr</i> A	35
	<i>qnr</i> S	5, 17, 18, 26, 30, 35
<b>Glicopeptídeos</b>	<i>van</i> A	7, 14, 15, 27, 29, 35
	<i>van</i> A, <i>van</i> B	10, 24
	<i>van</i> R-C, <i>van</i> R-F, <i>van</i> R-M	11
<b>Aminoglicosídeos</b>	<i>str</i> A, <i>str</i> B	1, 12
	<i>aad</i> A1	6, 34
	<i>aad</i> A	33
	<i>aad</i> A, <i>aad</i> A1 e <i>aad</i> A2	2
<b>Macrolídeos</b>	<i>mph</i> E	13, 22
	<i>mph</i> A	1, 2, 18
	<i>ere</i> A	2, 33
	<i>erm</i> B	1, 2, 5, 15, 21, 25, 30, 35, 40
	<i>erm</i> C	21
	<i>erm</i> F	29
	<i>emr</i> B, <i>msr</i> E, <i>mph</i> E	18
	<i>emr</i> A, <i>emr</i> B, <i>emr</i> C	24
	<i>emr</i> A, <i>emr</i> B, <i>emr</i> T	10
<b>Cloranfenicol</b>	<i>Cat</i>	6, 10
	<i>cat</i> A	1, 12, 13, 18, 24

**Tabela 1.** Continuação.

	<i>cml A1</i>	2
	<i>cml A5</i>	34
	<i>cml E1, cml E3</i>	33
<b>Sulfonamidas</b>	<i>dfr A</i>	3, 18, 12, 34
	<i>sul1</i>	8, 13, 15, 25, 30, 31, 34, 36
	<i>sul2</i>	5, 35, 40
	<i>sul1, sul2</i>	1, 11, 17, 18, 26, 29, 33, 39
	<i>sul1, sul2, sul3</i>	12, 21, 22, 27, 37
	<i>sul1, sul3</i>	3
	<i>sul4</i>	22
<b>Tetraciclinas</b>	<i>tet A, tet X</i>	25, 35
	<i>tet Q, tet W, tet X</i>	39
	<i>tet Q, tet X, tet 32</i>	40
	<i>tet C, tet O</i>	11, 15
	<i>tet A, tet 40</i>	12
	<i>tet B, tet S, tet Z, tet 41</i>	3
	<i>tet G, tet X, tet 34, tet 36, tet 41</i>	11
	<i>tet A, tet B, tet D</i>	1
	<i>tet W</i>	25, 29, 30
	<i>tet M</i>	35
	<i>tet B</i>	13
	<i>tet D</i>	18
	<i>tet A</i>	5, 18, 24, 31
	<i>tet K, tet M, tet O</i>	24
	<i>tet A, tet C, tet G, tet M, tet Q, tet W, tet 32, tet 36, tet 40</i>	33
	<i>tet E, tet G, tet M, tet O, tet Q, tet R,</i>	2
	<i>tet A, tet B, tet E, tet M, tet W, tet Z</i>	37
	<i>tet A, tet C, tet G, tet O, tet Q, tet W, tet X, tet 32, tet 37, tet 39</i>	6
	<i>tet A, tet B, tet C, tet D, tet E, tet G, tet H, tet L, tet M, tet O, tet Q, tet S, tet T, tet W, tet X</i>	21
	<i>tet L, tet M, tet S, tet 40</i>	10
	<i>tet O, tet W</i>	8, 17
	<b>Polimixinas</b>	<i>mcr-1</i>

<sup>a</sup> Referências: (1) Akiba et al., 2016; (2) An et al., 2018; (3) Bengtsson-Palme et al., 2016; (4) Böhm et al., 2020; (5) Di Cesare et al., 2016; (6) Fresia et al., 2019; (7) Galler et al., 2018; (8) Gao et al., 2012; (9) Gomi et al., 2018; (10) Gouliouris et al., 2019; (11) Guo et al., 2017; (12) Hendriksen et al., 2019; (13) Higgins et al., 2018; (14) Jendrzejewska et al., 2018; (15) Joseph et al., 2019; (16) Lamba et al., 2017; (17) Lorenzo et al., 2018; (18) Ludden et al., 2017; (19) Luo et al., 2014; (20) Mahato et al., 2019; (21) Mao et al., 2015; (22) Marathe et al., 2019; (23) Müller et al., 2018; (24) Munck et al., 2015; (25) Naquin et al., 2015; (26) Narciso-da-Rocha et al., 2018; (27) Narciso-da-Rocha et al., 2014; (28) Ovejero et al., 2017; (29) Pärnänen et al.,



2019; (30) Rodriguez-Mozaz et al., 2015; (31) Sekizuka et al., 2018; (32) Sib et al., 2019; (33) Su et al., 2017; (34) Suzuki et al., 2019; (35) Tong et al., 2019; (36) Wei et al., 2018; (37) Xu et al., 2015; (38) Yang et al., 2016; (39) Zhang et al., 2019; (40) Zhou et al., 2018.

Como visto na tabela 1, os mais diversos genes de resistência podem ser encontrados em diferentes estações de tratamento de esgoto pelo globo, não somente os indicadores de resistência já conhecidos: *bla*<sub>TEM</sub>, *bla*<sub>CTX-M</sub>, *bla*<sub>VIM</sub>, *bla*<sub>NDM-1</sub>, *sul1*, *tet M*, *van A*. Como outros genes da família *qnr*, *van*, *str*, *erm*, *cat*, *mcr*, entre outros. O que demonstra que o tratamento nas estações não está sendo eficiente o suficiente, ocorrendo constante contaminação no meio ambiente.

### 3 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Os antibióticos são drogas muito importantes e salvaram muitas vidas durante os últimos anos. Todavia, as bactérias portadoras de genes de resistência a antibióticos representam um problema mundial, visto que ameaçam o tratamento de diversas doenças infecciosas. Existem diversos genes que são responsáveis por conferir resistência aos mais diversos antibióticos usados atualmente, como penicilina, carbapenêmicos, cefalosporinas, aminoglicosídeos, quinolonas, sulfonamidas, tetraciclinas e entre outros. Estes genes podem ser disseminados por mecanismos como a transferência horizontal de genes, mutações, recombinações e pela proliferação destas bactérias portadoras de genes de resistência.

Como a água é um recurso essencial para a nossa sobrevivência, e a disponibilidade de água doce é escassa, o tratamento do esgoto advindo de residências, hospitais, indústrias e agricultura se faz necessário. Esse tratamento pode ser feito através de métodos como lodo ativado, lagoas de estabilização e tratamento anaeróbios de esgoto, os quais têm custo e características distintas. Entretanto, todas essas opções têm em comum o fato de que não foram projetadas com o intuito de remover genes de resistência, pelo contrário: o local onde o esgoto é tratado pode propiciar a disseminação desses genes por conta das condições ambientais lá encontradas.

Diversos estudos demonstraram a permanência de bactérias portadoras de genes de resistência após o tratamento de esgoto, podendo ocorrer transferência horizontal destes genes entre as espécies de bactérias lá presentes. O que aumentaria a disseminação para as mais diversas espécies bacterianas e não somente para as espécies patogênicas conhecidas, mas também para as bactérias oportunistas e as que residem no meio aquático.

Deste modo, novas medidas e investimentos no tratamento de esgoto devem ser adotados urgentemente, visando à remoção de bactérias com genes de resistência e de resíduos de antibióticos que auxiliam na manutenção de populações bacterianas no ambiente.

### REFERÊNCIAS

AHN, Youngho; CHOI, Jeongdong. Bacterial Communities and Antibiotic Resistance Communities in a Full-Scale Hospital Wastewater Treatment Plant by High-Throughput Pyrosequencing. **Water**, v. 8, p. 580, 2016.

AKIBA, Masato; SEKIZUKA, Tsuyoshi; YAMASHITA, Akifumi; JURODA, Makoto; FUJII, Yuki; MURATA, Misato; LEE, Ken-ichi; JOSHUA, Derrick Ian; BALAKRISHNA, Keshava. BAIRY, Indira; SUBRAMANIAN, Kaushik; KRISHNAN, Padma; MUNUSWAMY, Natesan; SINHA, Ravindra K.; IWATA, Taketoshi; KUSUMOTO, Masahiro; GURUGE, Keerthi S. Distribution and Relationships of Antimicrobial Resistance Determinants among Extended-

Spectrum-Cephalosporin-Resistant or Carbapenem-Resistant *Escherichia coli* Isolates from Rivers and Sewage Treatment Plants in India. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 60, n. 5, p. 2972-2980, 2016.

AN, Xin-Li; SU, Jian-Qiang; LI, Bing; OUYANG, Wei-Ying; ZHAO, Yi; CHEN, Qing-Lin; CUI, Li; CHEN, Hong; GILLING, Michael R.; ZHANG, Tong; ZHU, Yong-Guan. Tracking antibiotic resistome during wastewater treatment using high throughput quantitative PCR. **Environment International**, v. 117, p. 146-153, 2018.

BENGTSSON-PALME, Johan; HAMMARÉN, Rickard; PAL, Chandan; ÖSTMAN, Marcus; BJÖRLENIUS, Berndt; FLACH, Carl-Fredrik; FICK, Jerker; KRISTIANSOON, Erik; TSYSKLIND, Mats; LARSSON, D. G. Joakim. Elucidating selection processes for antibiotic resistance in sewage treatment plants using metagenomics. **Science of the Total Environment**, v. 572, p. 697-712, 2016.

BERENDONK, Thomas U.; MANAIA, Célia M.; MERLIN, Christophe; FATTA-KASSINOS, Despo; CYTRYN, Eddie; WALSH, Fiona; BÜRGMANN, Helmut; SØRUM, Henning; NORSTRÖM, Madelaine; PONS, Marie-Noëlle; KREUZINGER, Norbert; HUOVINEN, Pentti; STEFANI, STEFANIA; SCHWARTZ, Thomas; KISAND, Veljo; BAQUERO, Fernando; MARTINEZ, José Luis. Tackling antibiotic resistance: the environmental framework. **Nature reviews microbiology**, v. 13, p. 310-317, 2015.

BÖHM, Maria-Elisabeth; RAZAVI, Mohammad; FLACH, Carl-Fredrik; LARSSON, D. G. Joakim. A Novel, Integron-Regulated, Class C  $\beta$ -Lactamase. **Antibiotics**, v. 9, n. 123, 2020.

BÜRGMANN, Helmut; FRIGON, Dominic; GAZE, William H.; MANAIA, Célia M.; PRUDEN, Amy; SINGER, Andrew C.; SMETS, Barth F.; ZHANG, Tong. Water and sanitation: an essential battlefront in the war on antimicrobial resistance. **FEMS Microbiology Ecology**, v. 94, n. 9, 2018.

COETZEE, I.; BEZUIDENHOUT, C. C.; BEZUIDENHOUT, J. J. Triclosan resistant bacteria in sewage effluent and cross-resistance to antibiotics. **Water Science & Technology**, v. 76, n. 6, 2017.

DHWA - DEPARTMENT OF HEALTH. **Guidelines for the Non-potable Uses of Recycled Water in Western Australia**. Austrália, 2011. Disponível em: <<https://ww2.health.wa.gov.au/-/media/Files/Corporate/general-documents/water/Recycling/Guidelines-for-the-Non-potable-Uses-of-Recycled-Water-in-WA.pdf>>. Acesso em: 25 de Setembro de 2020.

DI CESARE, Andrea; ECKERT, Ester M.; D'URSO, Silvia; BERTONI, Roberto; GILLAN, David C.; WATTIEZ, Ruddy; CORNO, Gianluca. Co-occurrence of integrase 1, antibiotic and heavy metal resistance genes in municipal wastewater treatment plants. **Water Research**, v. 94, p. 208-214, 2016.

DUERKOP, Breck A.; HUO, Wenwen; BHARDWAJ, Pooja; PALMER, Kelli L.; HOOPER, Lora V. Molecular Basis for Lytic Bacteriophage Resistance in Enterococci. **mBio**, v. 7, n. 4, 2016.

FIJALKOWSKI, Krzysztof; RORAT, Agnieszka; GROBELAK, Anna; KACPRZAK, Malgorzata J. The presence of contaminations in sewage sludge - The current situation. **Journal of Environmental Management**, v. 203, p. 1126-1136, 2017.

FRESIA, Pablo; ANTELO, Verónica; SALAZAR, Cecilia; GIMÉNEZ, Matías; D'ALESSANDRO, Bruno; AFSHINNEKOO, Ebrahim; MASON, Christopher; GONNET, Gastón H.; IRAOLA, Gregorio. Urban metagenomics uncover antibiotic resistance reservoirs in coastal beach and sewage waters. **Microbiome**, v. 7, n. 35, 2019.

FUNASA – Fundação Nacional de Saúde. **Manual de Saneamento**, 2020. Disponível em: <[http://www.funasa.gov.br/documents/20182/38564/Mnl\\_Saneamento.pdf/ae1d4eb7-afe8-4e70-ae9a-0d2ae24b59ea](http://www.funasa.gov.br/documents/20182/38564/Mnl_Saneamento.pdf/ae1d4eb7-afe8-4e70-ae9a-0d2ae24b59ea)>. Acesso em: 25 de Setembro de 2020.

GALLER, Herbert; FEIERL, Gebhard; PETTERNEL, Christian; REINTHALER, Franz F.; Haas, Doris; HABIB, Juliana; KITTINGER, Clemens; LUXNER, Josefa; ZARFEL, Gernot. Multiresistant Bacteria Isolated from Activated Sludge in Austria. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 15, n. 3, p. 479, 2018.

GAO, Pin; MUNIR, Mariya; XAGORARAKI, Irene. Correlation of tetracycline and sulfonamide antibiotics with corresponding resistance genes and resistant bacteria in a conventional municipal wastewater treatment plant. **Science of the Total Environment**, v. 421-422, p. 173-183, 2012.

GOMI, Ryota; MATSUDA, Tomonari; YAMAMOTO, Masaki; CHOU, Pei-Hsin; TANAKA, Michio; ICHIYAMA, Satoshi; YONEDA, Minoru; MATSUMURA, Yasufumi. Characteristics of Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae* in Wastewater Revealed by Genomic Analysis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 62, n. 5, 2018.

GONZALEZ-MARTINEZ, Alejandro; SIHVONEN, Maija; MUÑOZ-PALAZON, Barbara; RODRIGUEZ-SANCHEZ, Alejandro; MIKOLA, Anna; VAHALA, Riku. Microbial ecology of full-scale wastewater treatment systems in the Polar Arctic Circle: *Archaea*, *Bacteria* and *Fungi*. **Nature - scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 2208, 2018.

GOULIOURIS, Theodore; RAVEN, Kathy E.; MORADIGARAVAND, Danesh; LUDDEN, Catherine; COLL, Francesc; BLANE, Beth; NAYDENOVA, Plamena; HORNER, Carlyne; BROWN, Nicholas M.; CORANDER, Jukka; LIMMATHUROTSAKUL, Direk; PARKHILL, Julian; PEACOCK, Sharon J. Detection of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* hospital-adapted lineages in municipal wastewater treatment plants indicates widespread distribution and release into the environment. **Genome Research**, v. 29, p. 1-9, 2019.

GUO, Changsheng; WANG, Kai; HOU, Song; WAN, Li.; LV, Jiawei; ZHANG, Yuan; QU, Xiaodong; CHEN, Shuyi; XU, Jian. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and/or TiO<sub>2</sub> photocatalysis under UV irradiation for the removal of antibiotic resistant bacteria and their antibiotic resistance genes. **Journal of Hazardous Materials**, v. 323, p. 710-718, 2017.

GUO, Jianhua; LI, Jie; CHEN, Hui; BOND, Philip L.; YUAN, Zhiguo. Metagenomic analysis reveals wastewater treatment plants as hotspots of antibiotic resistance genes and mobile genetic elements. **Water Research**, v. 123, p. 468-478, 2017.

HENDRIKSEN, Rene S.; LUKJANCENKO, Oksana; MUNK, Patrick; HJELMSØ, Mathis H.;

VERANI, Jennifer R.; NG'ENO, Eric; BIGOGO, Godfrey; KIPLANGAT, Samuel; OUMAR, Traoré; BERGMARK, Lasse; RÖDER, Timo; NEATHERLIN, John C.; CLAYTON, Onyango; HALD, Tine; KARLSMOSE, Susanne; PAMP, Sünje J.; FIELDS, Barry; MONTGOMERY, Joel M.; AARESTRUP, Frank M. Pathogen surveillance in the informal settlement, Kibera, Kenya, using a metagenomics approach. **PLOS One**, v. 14, n. 10, 2019.

HIGGINS, Paul G.; HRENOVIC, Jasna; SEIFERT, Harald; DEKIC, Svyetlana. Characterization of *Acinetobacter baumannii* from water and sludge line of secondary wastewater treatment plant. **Water Research**, v. 140, p. 261-267, 2018.

HIAZI, S. M.; FAWZI, M. A.; ALI, F. M.; GALIL, K. H. Abd El. Prevalence and characterization of extended-spectrum beta-lactamases producing *Enterobacteriaceae* in healthy children and associated risk factors. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v. 15, n. 3, 2016.

HRENOVIC, Jasna; IVANKOVIC, Tomislav; IVEKOVIC, Damir; REPEC, Sinisa; STIPANICEV, Drazenka; GANJTO, Marin. The fate of carbapenem-resistant bacteria in a wastewater treatment plant. **Water Research**, v. 126, p. 232-239, 2017.

INCT Sustentáveis - UFMG. **Principais métodos de tratamento de esgoto**, 2019. Disponível em: < <https://etes-sustentaveis.org/metodos-tratamento-de-esgoto/>>. Acesso em: 25 de Setembro de 2020.

JAHANTIGH, Mohammad; SAMADI, Keyvan; DIZAJI, Reza Esmaealzadeh; SALARI, Saeed. Antimicrobial resistance and prevalence of tetracycline resistance genes in *Escherichia coli* isolated from lesions of colibacillosis in broiler chickens in Sistan, Iran. **BMC Veterinary Research**, v. 16, p. 267, 2020.

JANK, Louíse; HOFF, Rodrigo Barcellos; COSTA, Flávia Justina da; PIZZOLATO, Tânia Mara. Simultaneous determination of eight antibiotics from distinct classes in surface and wastewater samples by solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry. **International Journal of Environmental Analytical Chemistry**, v. 94, n. 10, p. 1013-1037, 2014.

JENDRZEJEWSKA, N.; KARWOWSKA, E. The influence of antibiotics on wastewater treatment processes and the development of antibiotic resistant bacteria. **Water Science & Technology**, v. 77, n. 9, 2018.

JOSEPH, Susan M.; BATTAGLIA, Thomas; MARITZ, Julia M.; CARLTON, Jane M.; BLASER, Martin J. Longitudinal Comparison of Bacterial Diversity and Antibiotic Resistance Genes in New York City Sewage. **mSystems**, v. 4, n. 4, 2019.

KARKMAN, Antti; DO, Thi Thuy; WALSH, Fiona; VIRTÁ, Marko P. J. Antibiotic-Resistance Genes in Waste Water. **Trends in Microbiology**, v. 26, n. 3, 2018.

KUMAR, Awanish; PAL, Dharm. Antibiotic resistance and wastewater: Correlation, impact and critical human health challenges. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 6, p. 52-58, 2018.

LAGO, Aldalise; FUENTEFRIA, Sergio Roberto; FUENTEFRIA, Daiane Bopp.

Enterobactérias produtoras de ESBL em Passo Fundo, Estado do Rio Grande do Sul, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 4, p. 430-434, 2010.

LAMBA, Manisha; AHAMMAD, Shaikh Ziauddin. Sewage treatment effluents in Delhi: A key contributor of  $\beta$ -lactam resistant bacteria and genes to the environment. **Chemosphere**, v. 188, p. 249-256, 2017.

LE, Thai-Hoang; NG, Charmaine; TRAN, Ngoc Han; CHEN, Hongjie; GIN, Karina Yew-Hoong. Removal of antibiotic residues, antibiotic resistance bacteria and antibiotic resistance genes in municipal wastewater by membrane bioreactor systems. **Water Research**, v. 145, p. 498-508, 2018.

LI, Yu; YANG, Mengting; ZHANG, Xiangru; JIANG, Jingyi; LIU, Jiaqi; YAU, Cie Fu; GRAHAM, Nigel J. D; LI, Xiaoyan. Two-step chlorination: A new approach to disinfection of a primary sewage effluente. **Water Research**, v. 108, p. 339-347, 2017a.

LI, Yu; ZHANG, Xiangru; YANG, Mengting; LIU, Jiaqi; LI, Wanxin; GRAHAM, Nigel J. D.; LI, Xiaoyan; YANG, Bo. Three-step effluent chlorination increases disinfection efficiency and reduces DBP formation and toxicity. **Chemosphere**, v. 168, p. 1302-1308, 2017b.

LOBANOVSKA, Mariya; PILLA, Giulia. Penicillin's Discovery and Antibiotic Resistance: Lessons for the Future?. **Yale Journal of Biology and Medicine**, v. 90, p. 135-145, 2017.

LORENZO, Proia; ADRIANA, Anzil; JESSICA, Subirats; CARLES, Borrego; FARRÈ, Marinella; MARTA, Llorca; LUIS, Balcázar Jose; PIERRE, Servais. Antibiotic resistance in urban and hospital wastewaters and their impact on a receiving freshwater ecosystem. **Chemosphere**, v. 206, p. 70-82, 2018.

LOUREIRO, Rui João; ROQUE, Fátima; RODRIGUES, António Teixeira; HERDEIRO, Maria Teresa; RAMALHEIRA, Elmano. O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, v. 34, n. 1, p. 77-84, 2016.

LUDDEN, Catherine; REUTER, Sandra; JUDGE, Kim; GOULIOURIS, Theodore; BLANE, Beth; COLL, Francesc; NAYDENOVA, Plamena; HUNT, Martin; TRACEY, Alan; HOPKINS, Katie L.; BROWN, Nicholas M.; WOODFORD, Neil; PARKHILL, Julian; PEACOCK, Sharon J. Sharing of carbapenemase-encoding plasmids between Enterobacteriaceae in UK sewage uncovered by MinION sequencing. **Microbial Genomics**, v. 3, n. 7, 2017.

LUO, Yi; YANG, Fengxia; MATHIEU, Jacques; MAO, Daqing; WANG, Qing; ALVAREZ, P. J. J. Proliferation of Multidrug-Resistant New Delhi Metallo- $\beta$ -lactamase Genes in Municipal Wastewater Treatment Plants in Northern China. **Environmental Science & Technology Letters**, v. 1, p. 26-30, 2014.

MAHATO, Sanjay; MAHATO, Ajay; POKHAREL, Elina; TAMRAKAR, Ankita. Detection of extended-spectrum beta-lactamase-producing *E. coli* and *Klebsiella* spp. in effluents of different hospitals sewage in Biratnagar, Nepal. **BMC Res Notes**, v. 12, p. 641, 2019.

MANAIA, Célia M.; ROCHA, Jaqueline; SCACCIA, Nazareno; MARANO, Roberto; RADU,

Elena; BIANCULLO, Francesco; CERQUEIRA, Francisco; FORTUNATO, Gianuário; IAKOVIDES, Iakovos C.; ZAMMIT, Ian; KAMPOURIS, Ioannis; VAZ-MOREIRA, Ivone; NUNES, Olga C. Antibiotic resistance in wastewater treatment plants: Tackling the black box. **Environment International**, v. 115, p. 312-324, 2018.

MAO, Daqing; YU, Shuai; RYSZ, Michal; LUO, Yi; YANG, Fengxia; LI, Fengxiang; HOU, Jie; MU, Quanhua; ALVAREZ, P.JJ. Prevalence and proliferation of antibiotic resistance genes in two municipal wastewater treatment plants. **Water Research**, v. 85, p. 458-466, 2015.

MARATHE, Nachiket P.; BERGLUND, Fanny; RAZAVI, Mohammad; PAL, Chandan; DRÖGE, Johannes; SAMANT, Sharvari; KRISTIANSOON, Erik; LARSSON, D. G. Joakim. Sewage effluent from an Indian hospital harbors novel carbapenemases and integron-borne antibiotic resistance genes. **Microbiome**, v. 7, n. 97, 2019.

MARATHE, Nachiket P.; SHETTY, Sudarshan; SHOUECHE, Yogesh S.; LARSSON, D. G. Joakim. Limited Bacterial Diversity within a Treatment Plant Receiving Antibiotic-Containing Waste from Bulk Drug Production. **PLOS One**, n. 11, v. 11, 2016.

MARITZ, Julia M.; EYCK, Theresa A. Tem; ALTER, S. Elizabeth; CARLTON Jane M. Patterns of protist diversity associated with raw sewage in New York City. **The ISME Journal**, v. 13, p. 2750-2763, 2019.

MONTEIRO, Mychelle Alves; SPISSO, Bernardete Ferraz; SANTOS, Julia Rodrigues Pastor dos; COSTA, Rafaela Pinto da; FERREIRA, Rosana Gomes; PEREIRA, Marlene Ulberg; MIRANDA, Talita da Silva; ANDRARDE, Bárbara Rodrigues Geraldino de; D'AVILA, Luiz Antonio. Occurrence of Antimicrobials in River Water Samples from Rural Region of the State of Rio de Janeiro, Brazil. **Journal of Environmental Protection**, v. 7, p. 230-241, 2016.

MÜLLER, Heike; SIB, Esther; GAJDISS, Mike; KLANKE, Ursula; LENZ-PLET, Franziska; BARABASCH, Vanessa; ALBERT, Cathrin; SCHALLENBERG, Anna; TIMM, Christian; ZACHARIAS, Nicole; SCHMITHAUSEN, Ricarda Maria; ENGELHART, Steffen; EXNER, Martin; PARCINA, Marijo; SCHREIBER, Christiane; BIERBAUM, Gabriele. Dissemination of multi-resistant Gram-negative bacteria into German wastewater and surface waters. **FEMS Microbiology Ecology**, v. 94, n. 5, 2018.

MUNCK, Christian; ALBERTSEN, Mads; TELKE, Amar; ELLABAAN, Mostafa; NIELSEN, Halkjær; SOMMER, Morten O. A. Limited dissemination of the wastewater treatment plant core resistome. **Nature Communications**, v. 6, 2015.

NAQUIN, Anthony; SHRESTHA, Arsen; SHERPA, Mingma; NATHANIEL, Rajkumar; BOOPATHY, Raj. Presence of antibiotic resistance genes in a sewage treatment plant in Thibodaux, Louisiana, USA. **Bioresource Technology**, v. 188, p. 79-83, 2015.

NARCISO-DA-ROCHA, Carlos; ROCHA, Jaqueline; VAZ-MOREIRA, Ivone; LIRA, Felipe; TAMAMES, Javier; HENRIQUES, Isabel; MARTINEZ, José Luis; MANAIA, Célia M. Bacterial lineages putatively associated with the dissemination of antibiotic resistance genes in a full-scale urban wastewater treatment plant. **Environmental International**, v. 118, p. 179-188, 2018.

NARCISO-DA-ROCHA, Carlos; VARELA, Ana R.; SCHWARTZ, Thomas; NUNES, Olga

C.; MANAIA, Célia M. *bla*<sub>TEM</sub> and *vanA* as indicator genes of antibiotic resistance contamination in a hospital–urban wastewater treatment plant system. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 2, p. 309-315, 2014.

NOGUEIRA, Mônica Romado de SÁ. **OTIMIZAÇÃO ECONÔMICA DO USO DO ESGOTO TRATADO UMA ANÁLISE DO TRANSPORTE DA ÁGUA DE REÚSO EM BUSCA DA SUSTENTABILIDADE**, 2010, 186f, Dissertação (Mestrado em Engenharia de produção) - COPPE, Universidade Federal do Rio Janeiro, Rio de Janeiro, 2010.

NOVO, Ana; ANDRÉ, Sandra; VIANA, Paula; NUNES, Olga C.; MANAIA, Célia M. Antibiotic resistance, antimicrobial residues and bacterial community composition in urban wastewater. **Water Research**, v. 47, p. 1875-1887, 2013.

O'NEILL, Jim. **TACKLING DRUG-RESISTANT INFECTIONS GLOBALLY: FINAL REPORT AND RECOMMENDATIONS. THE REVIEW ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE**, 2016. Disponível em:

<[https://amr-review.org/sites/default/files/160525\\_Final%20paper\\_with%20cover.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf)>.

Acesso em: 19 de Outubro de 2020.

Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). **Novo relatório da OMS revela diferenças no uso de antibióticos entre 65 países**, 2018. Disponível em:

<[https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5801:novo-relatorio-da-oms-revela-grandes-diferencas-no-uso-de-antibioticos-entre-paises&Itemid=812](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5801:novo-relatorio-da-oms-revela-grandes-diferencas-no-uso-de-antibioticos-entre-paises&Itemid=812)>. Acesso em: 22 de Setembro de 2020.

OVEJERO, C. M.; DELGADO-BLAS, J. F.; CALERO-CACERES, W.; MUNIESA, M.; GONZALEZ-ZORN, B. Spread of *mcr-1*-carrying Enterobacteriaceae in sewage water from Spain. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 72, p. 1050-1053, 2017.

PÄRNÄNEN, Katariina M. M.; NARCISO-DA-ROCHA, Carlos; KNEIS, David; BERENDOCK, Thomas U.; CACACE, Damiano; DO, Thi Thuy; ELPERS, Christian; FATTA-KASSINOS, Despo; HENRIQUES, Isabel; JAEGER, Thomas; KARKMAN, Antti; MARTINEZ, Jose Luis; MICHAEL, Stella G.; MICHAEL-KORDATOU, Irene; O'SULLIVAN, Kristin; RODRIGUEZ-MOZAZ, Sara; SCHWARTZ, Thomas; SHENG, Hongjie; SØRUM, Henning; STEDTFELD, Robert D.; TIEDJE, James M.; GIUSTINA, Saulo Varela Della; WALSH, Fiona; VAZ-MOREIRA, Ivone; VIRTÀ, Marko; MANAIA, Célia M. Antibiotic resistance in European wastewater treatment plants mirrors the pattern of clinical antibiotic resistance prevalence. **Science Advances**, v. 5, 2019.

QIAO, Min; YING, Guang-Guo; SINGER, Andrew; ZHU, Yong-Guan. Review of antibiotic resistance in China and its environment. **Environment International**, v. 110, p. 168-172, 2018.

REAL DECRETO 1620/2007. **Establece el régimen jurídico de la reutilización de las aguas depuradas**, Espanha, 2007. Disponível em:

<<https://www.boe.es/buscar/pdf/2007/BOE-A-2007-21092-consolidado.pdf>>. Acesso em: 22 de Setembro de 2020.

REN, Shaojie; BOO, Chanhee; GUO, Ning; WANG, Shuguang; ELIMELECH, Menachem; WANG, Yunkun. Photocatalytic Reactive Ultrafiltration Membrane for Removal of Antibiotic Resistant Bacteria and Antibiotic Resistance Genes from Wastewater Effluent. **Environmental**

**Science & Technology**, v. 52, p. 8666-8673, 2018.

REZENDE, Amanda Teixeira de. **REÚSO URBANO DE ÁGUA PARA FINS NÃO POTÁVEIS NO BRASIL**, 2010, 92f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Engenharia Ambiental e Sanitarista) - Colegiado do Curso de Engenharia Ambiental e Sanitária da Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2010.

RODRIGUEZ-MOZAZ, Sara; CHAMORRO, Sara; MARTI, Elisabet; HUERTA, Belinda; GROS, Meritxell; SÀNCHEZ-MELSIÓ, Alexandre; BORREGO, Carles M.; BARCELÓ, Damià, BALCÁZAR, Jose Luis. Occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in hospital and urban wastewaters and their impact on the receiving river. **Water Research**, v. 69, p. 234-242, 2015.

SEKIZUKA, Tsuyoshi; YATSU, Koji; INAMINE, Yuba; SEGAWA, Takaya; NISHIO, Miho; KISHI, Norimi; JURODA, Makoto. Complete Genome Sequence of a bla<sub>KPC-2</sub>-Positive *Klebsiella pneumoniae* Strain Isolated from the Effluent of an Urban Sewage Treatment Plant in Japan. **mSphere**, v. 3, n. 5, 2018.

SIB, E.; VOIGT, A. M.; WILBRING, G.; SCHREIBER, C.; FAERBER, H. A.; SKUTLAREK, D.; PARCINA, M.; MAHN, R.; WOLF, D.; BROSSART, P.; GEISER, F.; ENGELHART, S.; EXNER, M.; BIERBAUM, G.; SCHMITHAUSEN, R. M. Antibiotic resistant bacteria and resistance genes in biofilms in clinical wastewater networks. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 222, p. 655-662, 2019.

SINGER, Andrew C.; XU, Qiuying; KELLER, Virginie D. J. Translating antibiotic prescribing into antibiotic resistance in the environment: A hazard characterisation case study. **PLOS One**, v. 14, n. 9, 2019.

SU, Jian-Qiang; AN, Xin-Li; LI, BING; CHEN, Qing-Lin; GRILLINGS, Michael R.; CHEN, Hong; ZHANG, Tong; ZHU, Yong-Guan. Metagenomics of urban sewage identifies an extensively shared antibiotic resistome in China. **Microbiome**, v. 8, p. 84, 2017.

SUN, Qian; LI, Mingyue; MA, Cong; CHEN, Xiangqiang; XIE, Xiaoqing; YU, Chang-Ping. Seasonal and spatial variations of PPCP occurrence, removal and mass loading in three wastewater treatment plants located in different urbanization areas in Xiamen, China. **Environmental Pollution**, v. 208, p. 371-381, 2016.

SUZUKI, Yasunori; IDA, Miki; KUBOTA, Hiroaki; ARIYOSHI, Tsukasa; MURAKAMI, Ko; KOBAYASHI, Makiko; KATO, Rei; HIRAI, Akihiko; SUZUJI, Jun; SADAMASU, Kenji. Multiple  $\beta$ -Lactam Resistance Gene-Carrying Plasmid Harbored by *Klebsiella quasipneumoniae* Isolated from Urban Sewage in Japan. **Clinical Science and Epidemiology**, v. 4, n. 5, p. 391, 2019.

TAJIMA, A.; YOSHIZAWA, M., SAKURAI; K.; MINAMIYAMA, M. **Establishment of guidelines for the reuse of Treated wastewater**. 4th Japan-U.S. Governmental Conference on Drinking Water Quality Management and Wastewater Control. Okinawa. Janeiro de 2007.

TAYLOR, Nick G.H.; VERNER-JEFFREYS, David W.; BAKER-AUSTIN, Craig. Aquatic systems: maintaining, mixing and mobilising antimicrobial resistance?. **Trends in Ecology and Evolution**, v. 26, n. 6, 2011.



TONG, Juan; FANG, Ping; ZHANG, Junya; WEI, Yuansong; SU, Yanyan; ZHANG, Yifeng. Microbial community evolution and fate of antibiotic resistance genes during sludge treatment in two full-scale anaerobic digestion plants with thermal hydrolysis pretreatment. **Bioresource Technology**, v. 288, p. 121575, 2019.

USEPA - UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **Guidelines for water reuse**, U. S. Washington, DC: EPA, p.12-618, 2012. Disponível em: <<https://www3.epa.gov/region1/npdes/merrimackstation/pdfs/ar/AR-1530.pdf>>. Acesso em: 22 de Setembro de 2020.

VARELA, Ana Rita; MACEDO, Gonçalo N.; NUNES, Olga C.; MANAIA, Célia M. A. Genetic characterization of fluoroquinolone resistant *Escherichia coli* from urban streams and municipal and hospital effluents. **FEMS Microbiology Ecology**, v. 91, 2015.

VOIGT, A. M.; CIORBA, P.; DÖHLA, M.; EXNER, M.; FELDER, C.; LENZ-PLET, F.; SIB, E.; SKUTLAREK, D.; SCHMITHAUSEN, R. M.; FAERBER, H. A. The investigation of antibiotic residues, antibiotic resistance genes and antibiotic-resistant organisms in a drinking water reservoir system in Germany. **Internacional Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 224, 2020.

WALSH, Timothy R.; TOLEMA, Mark A.; POIREL, Laurent; NORDMANN, Patrice. Metallo- $\beta$ -Lactamases: the Quiet before the Storm?. **Clinical Microbiology Review**, v. 18, n. 2, p. 306-325, 2005.

WEI, Ziyang; FENG, Kai; LI, Shuzhen; ZHANG, Yu; CHEN, Hongrui; YIN, Huaqun; XU, Meiyang; DENG, Ye. Exploring abundance, diversity and variation of a widespread antibiotic resistance gene in wastewater treatment plants. **Environmental International**, v. 117, p. 186-195, 2018.

World Health Organization (WHO). **Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report**, 2020. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332081/9789240005587-eng.pdf>>. Acesso em: 24 de Setembro de 2020.

World Health Organization (WHO). **WHO Report on Surveillance of Antibiotic Consumption**, 2016-2018. Disponível em: <[https://www.who.int/medicines/areas/rational\\_use/who-amr-amc-report-20181109.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/who-amr-amc-report-20181109.pdf)>. Acesso em: 24 de Setembro de 2020.

WRIGHT, Gerard D. Antibiotic resistance in the environment: a link to the clinic?. **Current Opinion in Microbiology**, v. 13, p. 589-594, 2010.

XU, Jian; XU, Yan; WANG, Hongmei; GUO, Changsheng; QIU, Huiyun; HE, Yan; ZHANG, Yuan; LI, Xiaochen; MENG, Wei. Occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in a sewage treatment plant and its effluente-receiving river. **Chemosphere**, v. 119, p. 1379-1385, 2015.

YANG, Fengxia; MAO, Daqing; ZHOU, Hao; LUO, Yi. Prevalence and Fate of Carbapenemase Genes in a Wastewater Treatment Plant in Northern China. **PLOS One**, v. 11,

n. 5, 2016.

YIN, Xiaole; DENG, Yu; MA, Liping; WANG, Yulin; CHAN, Lilian Y. L.; ZHANG, Tong. Exploration of the antibiotic resistome in a wastewater treatment plant by a nine-year longitudinal metagenomic study. **Environment International**, v. 133, p. 105270, 2019.

ZHANG, Bo; YU, Quanwei; YAN, Guoqi; ZHU, Hubo; XU, Xiang Yang; ZHU, Liang. Seasonal bacterial community succession in four typical wastewater treatment plants: correlations between core microbes and process performance. **Nature - scientific reports**, v. 8, p. 4566, 2018.

ZHANG, Haihan; HE, Huiyan; CHEN, Shengnan; HUANG, Tinglin; LU, Kuanyu; ZHANG, Zhonghui; WANG, Rong; ZHANG, Xueyao; LI, Hailong. Abundance of antibiotic resistance genes and their association with bacterial communities in activated sludge of wastewater treatment plants: Geographical distribution and network analysis. **Journal of Environmental Sciences**, v. 82, p. 24-38, 2019.

ZHANG, Tong; Yu, Ke. Metagenomic and Metatranscriptomic Analysis of Microbial Community Structure and Gene Expression of Activated Sludge. **PLOS One**, v. 7, n. 5, 2012.

ZHANG, Tongqian; GAO, Ning; WANG, Teng Fei; LIU, Hongxia; JIANG, Zhichao. Global dynamics of a model for treating microorganisms in sewage by periodically adding microbial flocculants. **Mathematical Biosciences and Engineering**, v. 17, n. 1, p. 179-201, 2019.

ZHANG, Xu-Xiang; ZHANG, Tong; FANG, Herbert H. P. Antibiotic resistance genes in water environment. **Appl Microbiol Biotechnol**, v. 82, p. 397-414, 2009.

ZHOU, Chun-shuang; WU, Ji-wen; DONG, Li-li; LIU, Bing-feng; XING, De-feng; YANG, Shan-shan; WU, Xiu-kun; WANG, Qi; FAN, Jia-ning; FENG, Li-ping; CAO, Guang-li. Removal of antibiotic resistant bacteria and antibiotic resistance genes in wastewater effluent by UV-activated persulfate. **Journal of Hazardous Materials**, v. 388, p. 122070, 2020.

ZHOU, Zhen-Chao; FENG, Wan-Qiu; HAN, Yue; ZHENG, Ji; CHEN, Tao; WEI, Yuan-Yuan; GILLINGS, Michael; ZHU, Yong-Guan; CHEN, Hong. Prevalence and transmission of antibiotic resistance and microbiota between humans and water environments. **Environment International**, v. 121, p. 1155-1161, 2018.

## REFERÊNCIAS

AHN, Youngho; CHOI, Jeongdong. Bacterial Communities and Antibiotic Resistance Communities in a Full-Scale Hospital Wastewater Treatment Plant by High-Throughput Pyrosequencing. **Water**, v. 8, p. 580, 2016.

AKIBA, Masato et al. Distribution and Relationships of Antimicrobial Resistance Determinants among Extended-Spectrum-Cephalosporin-Resistant or Carbapenem-Resistant *Escherichia coli* Isolates from Rivers and Sewage Treatment Plants in India. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 60, n. 5, p. 2972-2980, 2016.

AN, Xin-Li et al. Tracking antibiotic resistome during wastewater treatment using high throughput quantitative PCR. **Environment International**, v. 117, p. 146-153, 2018.

BENGTSSON-PALME, Johan et al. Elucidating selection processes for antibiotic resistance in sewage treatment plants using metagenomics. **Science of the Total Environment**, v. 572, p. 697-712, 2016.

BERENDONK, Thomas U. et al. Tackling antibiotic resistance: the environmental framework. **Nature reviews microbiology**, v. 13, p. 310-317, 2015.

BÖHM, Maria-Elisabeth et al. A Novel, Integron-Regulated, Class C  $\beta$ -Lactamase. **Antibiotics**, v. 9, n. 123, 2020.

BÜRGMANN, Helmut et al. Water and sanitation: an essential battlefield in the war on antimicrobial resistance. **FEMS Microbiology Ecology**, v. 94, n. 9, 2018.

COETZEE, I.; BEZUIDENHOUT, C. C.; BEZUIDENHOUT, J. J. Triclosan resistant bacteria in sewage effluent and cross-resistance to antibiotics. **Water Science & Technology**, v. 76, n. 6, 2017.

DHWA - DEPARTMENT OF HEALTH. **Guidelines for the Non-potable Uses of Recycled Water in Western Australia**. Austrália, 2011. Disponível em: < <https://ww2.health.wa.gov.au/-/media/Files/Corporate/general-documents/water/Recycling/Guidelines-for-the-Non-potable-Uses-of-Recycled-Water-in-WA.pdf> >. Acesso em: 25 de Setembro de 2020.

DI CESARE, Andrea et al. Co-occurrence of integrase 1, antibiotic and heavy metal resistance genes in municipal wastewater treatment plants. **Water Research**, v. 94, p. 208-214, 2016.

DUERKOP, Breck A. et al. Molecular Basis for Lytic Bacteriophage Resistance in Enterococci. **mBio**, v. 7, n. 4, 2016.

FIJALKOWSKI, Krzysztof et al. The presence of contaminations in sewage sludge - The current situation. **Journal of Environmental Management**, v. 203, p. 1126-1136, 2017.

FRESIA, Pablo et al. Urban metagenomics uncover antibiotic resistance reservoirs in coastal beach and sewage waters. **Microbiome**, v. 7, n. 35, 2019.

FUNASA – Fundação Nacional de Saúde. **Manual de Saneamento**, 2020. Disponível em: <[http://www.funasa.gov.br/documents/20182/38564/Mnl\\_Saneamento.pdf/ae1d4eb7-afe8-4e70-ae9a-0d2ae24b59ea](http://www.funasa.gov.br/documents/20182/38564/Mnl_Saneamento.pdf/ae1d4eb7-afe8-4e70-ae9a-0d2ae24b59ea)>. Acesso em: 25 de Setembro de 2020.

GALLER, Herbert et al. Multiresistant Bacteria Isolated from Activated Sludge in Austria. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 15, n. 3, p. 479, 2018.

GAO, Pin; MUNIR, Mariya; XAGORARAKI, Irene. Correlation of tetracycline and sulfonamide antibiotics with corresponding resistance genes and resistant bacteria in a conventional municipal wastewater treatment plant. **Science of the Total Environment**, v. 421-422, p. 173-183, 2012.

GEBICKI, Jacek; BYLIŃSKI, Hubert; NAMIEŚNIK, Jacek. Measurement techniques for assessing the olfactory impact of municipal sewage treatment plants. **Environ Monit Assess**, v. 188, n. 1, p. 32, 2016.

GOMI, Ryota et al. Characteristics of Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae* in Wastewater Revealed by Genomic Analysis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 62, n. 5, 2018.

GONZALEZ-MARTINEZ, Alejandro et al. Microbial ecology of full-scale wastewater treatment systems in the Polar Arctic Circle: *Archaea*, *Bacteria* and *Fungi*. **Nature - scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 2208, 2018.

GOULIOURIS, Theodore et al. Detection of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* hospital-adapted lineages in municipal wastewater treatment plants indicates widespread distribution and release into the environment. **Genome Research**, v. 29, p. 1-9, 2019.

GUO, Changsheng et al. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and/or TiO<sub>2</sub> photocatalysis under UV irradiation for the removal

of antibiotic resistant bacteria and their antibiotic resistance genes. **Journal of Hazardous Materials**, v. 323, p. 710-718, 2017.

GUO, Jianhua et al. Metagenomic analysis reveals wastewater treatment plants as hotspots of antibiotic resistance genes and mobile genetic elements. **Water Research**, v. 123, p. 468-478, 2017.

HENDRIKSEN, Rene S. et al. Pathogen surveillance in the informal settlement, Kibera, Kenya, using a metagenomics approach. **PLOS One**, v. 14, n. 10, 2019.

HIGGINS, Paul G.; HRENOVIC, Jasna; SEIFERT, Harald; DEKIC, Svjetlana. Characterization of *Acinetobacter baumannii* from water and sludge line of secondary wastewater treatment plant. **Water Research**, v. 140, p. 261-267, 2018.

HIJAZI, S. M. et al. Prevalence and characterization of extended-spectrum beta-lactamases producing *Enterobacteriaceae* in healthy children and associated risk factors. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v. 15, n. 3, 2016.

HRENOVIC, Jasna et al. The fate of carbapenem-resistant bacteria in a wastewater treatment plant. **Water Research**, v. 126, p. 232-239, 2017.

INCT Sustentáveis - UFMG. **Principais métodos de tratamento de esgoto**, 2019. Disponível em: < <https://etes-sustentaveis.org/metodos-tratamento-de-esgoto/>>. Acesso em: 25 de Setembro de 2020.

IRWIN, R. et al. Verification of an alternative sludge treatment process for pathogen reduction at two wastewater treatment plants in Victoria, Australia. **Journal of Water and Health**, v. 15, n. 4, p. 626-637, 2017.

JAHANTIGH, Mohammad et al. Antimicrobial resistance and prevalence of tetracycline resistance genes in *Escherichia coli* isolated from lesions of colibacillosis in broiler chickens in Sistan, Iran. **BMC Veterinary Research**, v. 16, p. 267, 2020.

JANK, Louise et al. Simultaneous determination of eight antibiotics from distinct classes in surface and wastewater samples by solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry. **International Journal of Environmental Analytical Chemistry**, v. 94, n. 10, p. 1013-1037, 2014.

JENDRZEJEWSKA, N.; KARWOWSKA, E. The influence of antibiotics on wastewater treatment processes and the development of antibiotic resistant bacteria. **Water Science & Technology**, v. 77, n. 9, 2018.

JOSEPH, Susan M. et al. Longitudinal Comparison of Bacterial Diversity and Antibiotic Resistance Genes in New York City Sewage. **mSystems**, v. 4, n. 4, 2019.

KARKMAN, Antti et al. Antibiotic-Resistance Genes in Waste Water. **Trends in Microbiology**, v. 26, n. 3, 2018.

KUMAR, Awanish; PAL, Dharm. Antibiotic resistance and wastewater: Correlation, impact and critical human health challenges. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 6, p. 52-58, 2018.

LAGO, Aldalise; FUENTEFRIA, Sergio Roberto; FUENTEFRIA, Daiane Bopp. Enterobactérias produtoras de ESBL em Passo Fundo, Estado do Rio Grande do Sul, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 4, p. 430-434, 2010.

LAMBA, Manisha; AHAMMAD, Shaikh Ziauddin. Sewage treatment effluents in Delhi: A key contributor of  $\beta$ -lactam resistant bacteria and genes to the environment. **Chemosphere**, v. 188, p. 249-256, 2017.

LE, Thai-Hoang et al. Removal of antibiotic residues, antibiotic resistance bacteria and antibiotic resistance genes in municipal wastewater by membrane bioreactor systems. **Water Research**, v. 145, p. 498-508, 2018.

LI, Yiag et al. Distribution, Removal, and Risk Assessment of Pharmaceuticals and Their Metabolites in Five Sewage Plants. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 23, n. 16, p. 4729, 2019.

LI, Yu et al. Two-step chlorination: A new approach to disinfection of a primary sewage effluente. **Water Research**, v. 108, p. 339-347, 2017a.

LI, Yu et al. Three-step effluent chlorination increases disinfection efficiency and reduces DBP formation and toxicity. **Chemosphere**, v. 168, p. 1302-1308, 2017b.

LOBANOVSKA, Mariya; PILLA, Giulia. Penicillin's Discovery and Antibiotic Resistance: Lessons for the Future?. **Yale Journal of Biology and Medicine**, v. 90, p. 135-145, 2017.

LORENZO, Proia et al. Antibiotic resistance in urban and hospital wastewaters and their impact on a receiving freshwater ecosystem. **Chemosphere**, v. 206, p. 70-82, 2018.

LOUREIRO, Rui João et al. O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, v. 34, n. 1, p. 77-84, 2016.

LUDDEN, Catherine et al. Sharing of carbapenemase-encoding plasmids between Enterobacteriaceae in UK sewage uncovered by MinION sequencing. **Microbial Genomics**, v. 3, n. 7, 2017.

LUO, Yi et al. Proliferation of Multidrug-Resistant New Delhi Metallo- $\beta$ -lactamase Genes in Municipal Wastewater Treatment Plants in Northern China. **Environmental Science & Technology Letters**, v. 1, p. 26-30, 2014.

MAHATO, Sanjay et al. Detection of extended-spectrum beta-lactamase-producing *E. coli* and *Klebsiella* spp. in effluents of different hospitals sewage in Biratnagar, Nepal. **BMC Res Notes**, v. 12, p. 641, 2019.

MANAIA, Célia M. et al. Antibiotic resistance in wastewater treatment plants: Tackling the black box. **Environment International**, v. 115, p. 312-324, 2018.

MAO, Daqing et al. Prevalence and proliferation of antibiotic resistance genes in two municipal wastewater treatment plants. **Water Research**, v. 85, p. 458-466, 2015.

MARATHE, Nachiket P. et al. Sewage effluent from an Indian hospital harbors novel carbapenemases and integron-borne antibiotic resistance genes. **Microbiome**, v. 7, n. 97, 2019.

MARATHE, Nachiket P. et al. Limited Bacterial Diversity within a Treatment Plant Receiving Antibiotic-Containing Waste from Bulk Drug Production. **PLOS One**, n. 11, v. 11, 2016.

MARITZ, Julia M. et al. Patterns of protist diversity associated with raw sewage in New York City. **The ISME Journal**, v. 13, p. 2750-2763, 2019.

MONTEIRO, Mychelle Alves et al. Occurrence of Antimicrobials in River Water Samples from Rural Region of the State of Rio de Janeiro, Brazil. **Journal of Environmental Protection**, v. 7, p. 230-241, 2016.

MÜLLER, Heike et al. Dissemination of multi-resistant Gram-negative bacteria into German wastewater and surface waters. **FEMS Microbiology Ecology**, v. 94, n. 5, 2018.

MUNCK, Christian et al. Limited dissemination of the wastewater treatment plant core resistome. **Nature Communications**, v. 6, 2015.

NAPPIER, Sharon P.; SOLLER, Jeffrey A.; EFTIM, Sorina E. Potable Water Reuse: What Are the Microbiological Risks?. **Current Environmental Health Reports**, v. 5, p. 283-292, 2018.

NAQUIN, Anthony et al. Presence of antibiotic resistance genes in a sewage treatment plant in Thibodaux, Louisiana, USA. **Bioresource Technology**, v. 188, p. 79-83, 2015.

NARCISO-DA-ROCHA, Carlos et al. Bacterial lineages putatively associated with the dissemination of antibiotic resistance genes in a full-scale urban wastewater treatment plant. **Environmental International**, v. 118, p. 179-188, 2018.

NARCISO-DA-ROCHA, Carlos et al. *bla*<sub>TEM</sub> and *vanA* as indicator genes of antibiotic resistance contamination in a hospital–urban wastewater treatment plant system. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 2, p. 309-315, 2014.

NOGUEIRA, Mônica Romado de SÁ. **OTIMIZAÇÃO ECONÔMICA DO USO DO ESGOTO TRATADO UMA ANÁLISE DO TRANSPORTE DA ÁGUA DE REÚSO EM BUSCA DA SUSTENTABILIDADE**, 2010, 186f, Dissertação (Mestrado em Engenharia de produção) - COPPE, Universidade Federal do Rio Janeiro, Rio de Janeiro, 2010.

NOVO, Ana et al. Antibiotic resistance, antimicrobial residues and bacterial community composition in urban wastewater. **Water Research**, v. 47, p. 1875-1887, 2013.

O'NEILL, Jim. **TACKLING DRUG-RESISTANT INFECTIONS GLOBALLY: FINAL REPORT AND RECOMMENDATIONS. THE REVIEW ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE**, 2016. Disponível em:

<[https://amr-review.org/sites/default/files/160525\\_Final%20paper\\_with%20cover.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf)>.

Acesso em: 19 de Outubro de 2020.

Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). **Novo relatório da OMS revela diferenças no uso de antibióticos entre 65 países**, 2018. Disponível em:

<[https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5801:novo-relatorio-da-oms-revela-grandes-diferencas-no-uso-de-antibioticos-entre2pais&Itemid=812](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5801:novo-relatorio-da-oms-revela-grandes-diferencas-no-uso-de-antibioticos-entre2pais&Itemid=812)>. Acesso em: 22 de Setembro de 2020.

OVEJERO, C. M. et al. Spread of *mcr-1*-carrying Enterobacteriaceae in sewage water from Spain. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 72, p. 1050-1053, 2017.



PÄRNÄNEN, Katariina M. M. et al. Antibiotic resistance in European wastewater treatment plants mirrors the pattern of clinical antibiotic resistance prevalence. **Science Advances**, v. 5, 2019.

PNUMA. **Frontiers 2017: Emerging Issues of Environmental Concern**, United Nations Environment Programme, Nairobi, p. 12-19, 2017. Disponível em: <[https://wedocs.unep.org/bitstream/handle/20.500.11822/22255/Frontiers\\_2017\\_EN.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://wedocs.unep.org/bitstream/handle/20.500.11822/22255/Frontiers_2017_EN.pdf?sequence=1&isAllowed=y)>. Acesso em: 23 de Setembro de 2020.

QIAO, Min et al. Review of antibiotic resistance in China and its environment. **Environment International**, v. 110, p. 168-172, 2018.

REAL DECRETO 1620/2007. **Estabelece el régimen jurídico de la reutilización de las aguas depuradas**, Espanha, 2007. Disponível em: <<https://www.boe.es/buscar/pdf/2007/BOE-A-2007-21092-consolidado.pdf>>. Acesso em: 22 de Setembro de 2020.

REN, Shaojie et al. Photocatalytic Reactive Ultrafiltration Membrane for Removal of Antibiotic Resistant Bacteria and Antibiotic Resistance Genes from Wastewater Effluent. **Environmental Science & Technology**, v. 52, p. 8666-8673, 2018.

REZENDE, Amanda Teixeira de. **REÚSO URBANO DE ÁGUA PARA FINS NÃO POTÁVEIS NO BRASIL**, 2010, 92f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Engenharia Ambiental e Sanitarista) - Colegiado do Curso de Engenharia Ambiental e Sanitária da Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2010.

RIZZO, L. et al. Urban wastewater treatment plants as hotspots for antibiotic resistant bacteria and genes spread into the environment: A review. **Science of the Total Environment**, v. 447, p. 345-360, 2013.

RODRIGUEZ-MOZAZ, Sara et al. Occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in hospital and urban wastewaters and their impact on the receiving river. **Water Research**, v. 69, p. 234-242, 2015.

SEKIZUKA, Tsuyoshi et al. Complete Genome Sequence of a bla<sub>KPC-2</sub>-Positive *Klebsiella pneumoniae* Strain Isolated from the Effluent of an Urban Sewage Treatment Plant in Japan. **mSphere**, v. 3, n. 5, 2018.

SIB, E. et al. Antibiotic resistant bacteria and resistance genes in biofilms in clinical wastewater

networks. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 222, p. 655-662, 2019.

SINGER, Andrew C.; XU, Qiuying; KELLER, Virginie D. J. Translating antibiotic prescribing into antibiotic resistance in the environment: A hazard characterisation case study. **PLOS One**, v. 14, n. 9, 2019.

SU, Jian-Qiang et al. Metagenomics of urban sewage identifies an extensively shared antibiotic resistome in China. **Microbiome**, v. 8, p. 84, 2017.

SUN, Qian et al. Seasonal and spatial variations of PPCP occurrence, removal and mass loading in three wastewater treatment plants located in different urbanization areas in Xiamen, China. **Environmental Pollution**, v. 208, p. 371-381, 2016.

SUZUKI, Yasunori et al. Multiple  $\beta$ -Lactam Resistance Gene-Carrying Plasmid Harbored by *Klebsiella quasipneumoniae* Isolated from Urban Sewage in Japan. **Clinical Science and Epidemiology**, v. 4, n. 5, p. 391, 2019.

TAJIMA, A. et al. **Establishment of guidelines for the reuse of Treated wastewater**. 4th Japan-U.S. Governmental Conference on Drinking Water Quality Management and Wastewater Control. Okinawa. Janeiro de 2007.

TAYLOR, Nick G.H.; VERNER-JEFFREYS, David W.; BAKER-AUSTIN, Craig. Aquatic systems: maintaining, mixing and mobilising antimicrobial resistance?. **Trends in Ecology and Evolution**, v. 26, n. 6, 2011.

TONG, Juan et al. Microbial community evolution and fate of antibiotic resistance genes during sludge treatment in two full-scale anaerobic digestion plants with thermal hydrolysis pretreatment. **Bioresource Technology**, v. 288, p. 121575, 2019.

USEPA - UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **Guidelines for water reuse**, U. S. Washington, DC: EPA, p.12-618, 2012. Disponível em: <<https://www3.epa.gov/region1/npdes/merrimackstation/pdfs/ar/AR-1530.pdf>>. Acesso em: 22 de Setembro de 2020.

VARELA, Ana Rita et al. Genetic characterization of fluoroquinolone resistant *Escherichia coli* from urban streams and municipal and hospital effluents. **FEMS Microbiology Ecology**, v. 91, 2015.

VOIGT, A. M. et al. The investigation of antibiotic residues, antibiotic resistance genes and antibiotic-resistant organisms in a drinking water reservoir system in Germany. **Internacional Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 224, 2020.

WALSH, Timothy R. et al. Metallo- $\beta$ -Lactamases: the Quiet before the Storm?. **Clinical Microbiology Review**, v. 18, n. 2, p. 306-325, 2005.

WEI, Ziyang et al. Exploring abundance, diversity and variation of a widespread antibiotic resistance gene in wastewater treatment plants. **Environmental International**, v. 117, p. 186-195, 2018.

World Health Organization (WHO). **Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report**, 2020. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332081/9789240005587-eng.pdf>>. Acesso em: 24 de Setembro de 2020.

World Health Organization (WHO). **WHO Report on Surveillance of Antibiotic Consumption**, 2016-2018. Disponível em: <[https://www.who.int/medicines/areas/rational\\_use/who-amr-amc-report-20181109.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/who-amr-amc-report-20181109.pdf)>. Acesso em: 24 de Setembro de 2020.

WRIGHT, Gerard D. Antibiotic resistance in the environment: a link to the clinic?. **Current Opinion in Microbiology**, v 13, p. 589-594, 2010.

XU, Jian et al. Occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in a sewage treatment plant and its effluent-receiving river. **Chemosphere**, v. 119, p. 1379-1385, 2015.

YANG, Fengxia et al. Prevalence and Fate of Carbapenemase Genes in a Wastewater Treatment Plant in Northern China. **PLOS One**, v. 11, n. 5, 2016.

YIN, Xiaole et al. Exploration of the antibiotic resistome in a wastewater treatment plant by a nine-year longitudinal metagenomic study. **Environment International**, v. 133, p. 105270, 2019.

YOTOVA, Galina et al. Assessment of the Bulgarian Wastewater Treatment Plants' Impact on the Receiving Water Bodies. **Molecules**, v. 24, p. 2274, 2019.

ZHANG, Bo et al. Seasonal bacterial community succession in four typical wastewater treatment plants: correlations between core microbes and process performance. **Nature - scientific reports**, v. 8, p. 4566, 2018.

ZHANG, Haihan et al. Abundance of antibiotic resistance genes and their association with bacterial communities in activated sludge of wastewater treatment plants: Geographical distribution and network analysis. **Journal of Environmental Sciences**, v. 82, p. 24-38, 2019.

ZHANG, Tong; Yu, Ke. Metagenomic and Metatranscriptomic Analysis of Microbial Community Structure and Gene Expression of Activated Sludge. **PLOS One**, v. 7, n. 5, 2012.

ZHANG, Tongqian et al. Global dynamics of a model for treating microorganisms in sewage by periodically adding microbial flocculants. **Mathematical Biosciences and Engineering**, v. 17, n. 1, p. 179-201, 2019.

ZHANG, Xu-Xiang; ZHANG, Tong; FANG, Herbert H. P. Antibiotic resistance genes in water environment. **Appl Microbiol Biotechnol**, v. 82, p. 397-414, 2009.

ZHOU, Chun-shuang et al. Removal of antibiotic resistant bacteria and antibiotic resistance genes in wastewater effluents by UV-activated persulfate. **Journal of Hazardous Materials**, v. 388, p. 122070, 2020.

ZHOU, Zhen-Chao et al. Prevalence and transmission of antibiotic resistance and microbiota between humans and water environments. **Environment International**, v. 121, p. 1155-1161, 2018.

## ANEXO A – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA AMBIENTE & ÁGUA



### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

- [Scope and Policy](#)
- [AMBIAGUA Peer Review Process](#)
- [Form and preparation of manuscripts](#)
- [Sending Manuscripts](#)

#### Scope and Policy

AMBIAGUA now publishes papers only in English. It accepts submissions of unpublished manuscripts in the interdisciplinary scientific thematic areas related to Environmental Sciences, Water Resources, Hydrology, Hydrogeology, Environmental and Sanitation Engineering, Forest Engineering and Forest Resources, Ecology, Aquiculture, Oceanology and Fishing Resources, Agronomy, Agrometeorology and Agricultural Engineering, Global Change, Fishing Engineering, Environmental Zootechny, Geography, Geology, Remote Sensing, Geoinformation, and Spatial Analysis related to Water or Environmental Sciences.

Review articles can be accepted if they include substantial critical analysis of recent relevant topics. Beginning on January 2017, all submissions must be in English and an issue will be published every other month.

Starting on January 2018, the journal adopted a continuous publication model.

Manuscripts should be original and submitted exclusively to AMBIAGUA (Revista Ambiente & Água - An Interdisciplinary Journal of Applied Science).

APCs charges are required as instructed in <http://www.ambi-agua.net/splash-seer/?access=fees>. The Journal adopts iThenticate system for plagiarism identification.

#### Ethics Statement

The authors must comply with ethics guidelines determined by the Integrity Commission of the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) available at "<http://www.cnpq.br/web/guest/diretrizes/>". By submitting a manuscript to Revista Ambiente & Água all authors declare that the ethics criteria in the research were respected and the research was conducted according to the ethical standards and approved by an ethics committee.

#### Copyright Notice

Authors maintain the copyrights for their work. However, they grant rights of first publication to Ambiente e Água - An Interdisciplinary Journal of Applied Science. In compensation, the journal can transfer the copyrights, allowing non-commercial use of the article including the right of sending the article to other data bases or publication media. The journal uses the CC BY 4.0 license.

#### AMBIAGUA Peer Review Process

Each submission will be reviewed by the editor to verify whether or not its content falls within the focus of the journal and if it was prepared in accordance with outstanding instructions. The editor may reject the manuscript if it lacks adherence to the instructions, inappropriate textual description, scientific misconduct, or if the manuscript has insufficient scientific or technological merit. From 2017, only articles with potential international interest or with significant social importance will proceed for peer evaluation. Once this process is completed, the editor may send the article to one or two members of the Editorial Committee, so that they can recommend at least two peer reviewers for further evaluation. The reviewers will be scientists who work in areas closely related to the subject area of the manuscript and will therefore be fully qualified to evaluate the manuscript and to recommend acceptance or rejection. In many cases, they will suggest improvements in order to make the manuscript acceptable for publication. The reviewers will receive the manuscript along with instructions concerning the review procedure and an evaluation form where they may write their comments and recommendations on the acceptance, correction or rejection of the manuscript. The authors of the submissions are not identified to the reviewers, or the reviewers to the authors.

The reviewers will strictly consider all suggested criteria in the evaluation form and will examine the quality and correctness of the manuscript.

Upon receiving the reviewers' recommendations, the editor has several options. He may accept the article with small changes and, accordingly, return the work to the authors with a list of the corrections to be implemented. Otherwise, he may opt to send the edited version of the manuscript back to the reviewers of the article. Reviewers may also ask to see the manuscript after the author's implementation of his/her suggestions.

When the final acceptable version of the manuscript is received by the editor, he will confirm its acceptance to all authors. Concurrently, all authors will receive proofs to be returned electronically within 48 hours by the corresponding author. When the corresponding author returns the final corrections, he implicitly authorizes the publication in name of all authors and attests that the manuscript has not been previously published.

Editing mistakes, references mentioned in the text that don't appear in the reference list and small discrepancies between the English and Portuguese abstracts are examples of small changes. When larger modifications are required, the editor will return the article with a list of suggestions that the corresponding author should implement before the manuscript may be considered. Examples of larger modifications include data analysis using statistical proofs, substantial revision of tables and figures, repetition of experiments, or substantial changes in the text language.

In the case of rejection after peer revision, the editor may inform the authors the reasons for rejection. In general, the reasons for rejection involve inappropriate content of the article for this journal, serious violations in the publication structure, and manuscripts without scientific or technological merit. Immediate rejection by the Editor will be mostly based on lack of international interest or low social impact and poor language and lack of adherence to instructions.

Manuscripts that have been published in proceedings of symposia, conferences, etc., as well as translated articles from foreign journals, should not be submitted. Presentations at scientific meetings and publications of short abstracts only do not preclude submission.

The target audience of this scientific journal is the academic community of postgraduate courses, as well as of research institutions, especially those in Interdisciplinary Environmental and Water Resources Science.

### Form and preparation of manuscripts

I - Submitted manuscripts should be original, destined exclusively to *Ambi-Agua* (Revista Ambiente & Agua-An Interdisciplinary Journal of Applied Science).

II – From January 2017, only submissions in English will be accepted.

All submissions have to be via system, after reading carefully all instructions and registering at: <https://mc04.manuscriptcentral.com/ambiagua-scielo>

III - The manuscripts directed to this journal will be evaluated by the Editorial Committee and Peer Reviewers, according to their specialty, following the criteria:

- a) International scientific interest;
- b) Scientific technical content;
- c) Scientific relevance;
- d) Clarity and quality of the text;
- e) Quality and adequacy of the theoretical content.

Please, be aware that will be considered not ethical withdraw a submission before final decision of the Editorial Committee.

IV - In each issue, the Editorial Committee will select, among the favorable manuscripts, those that will be published based on the above criteria. There is no commitment with submission sequence or time for an editorial decision. This depends on peer reviewer's and author's response and also on the administration tasks and limitations.

#### Formatting the Text:

The manuscript should be submitted in text format (MS Office), not restricted by password to allow edition. The final publication will be in pdf, epub, html, and xml. The manuscript should be submitted with the following characteristics:

- **Language:** Good English (American or British)
- **Page size:** equivalent to the size of A4 sheet (210 x 297 mm);
- **Margins (superior, inferior, left and right):** 2.5 cm;
- **Font type:** Times New Roman, 12, single space among-lines, in a single column, paragraphs are left and right aligned;
- **Manuscript size:** most important in the evaluation is the quality and science contribution of submission. Normally a manuscript is expected to have a maximum of 10 pages including Tables and Figures (maximum of five all together). Longer manuscripts are accepted, however additional pages will be charged, counted after the manuscript has been accepted for publication and layout ready.
- All manuscripts should also have a Portuguese version of the title, abstract, and keywords.
  - **First page:** should contain only the title of the manuscript, without the authors' name, institutional affiliation, nor e-mail, followed by abstract and keywords, separated by "colon" and a period at the end.

- **Tables and Figures:** should be numbered with consecutive Arabic numbers, cited in the text just before it appears in the manuscript (first letter in capital). Therefore, they should appear in the text just like the final format of the published articles (please check previously published articles). Legend of figures should appear at the bottom with first capital letter, a space of a character, followed by order number, a period (a dot), and space (e.g. **Figure 1.** The dry soil ...). The titles of Tables should appear above it and preceded by the word Table (notice the first capital letter), a space, number order, a dot and space of a character (e.g. **Table 1.** Concentrations of pollutants ...). Whenever Figures and Tables have a reference source, the word "Source:" should appear in the inferior part, following by the source reference. Tables, Figures and Sources texts always finish with period (a dot). Figures can be colored, with good resolutions (300 dpi) however, authors should explore all possibilities to reduce the memory size of manuscript but preserving the quality of figures.

You can insert images in the article without increasing the file size, just follow the tips below:

Use image files in JPG, PNG or GIF formats. These files usually have good quality standards and do not consume too much disk space and memory;

To insert the figures in the text, do not use Copy / Paste (or Ctrl + C / Ctrl + V);

Save the images on your computer that you want to insert into the document;

Then, go to the menu option available for insertion of the image of your text editor (e.g. in MSWord, select Insert / Image / From File) and locate the image you want to insert into the document. Finally, insert the selected image in the text.

These tips will be useful to get the manuscript uploaded successfully.

It is essential that tables are text format, not as a figure or image. Ensure that they can be edited.

Make sure that columns are edited as columns and not separated by space or tab. All columns should have a title. Send an additional copy of tables in Excel.

Figures must have readable texts, using upper/lower case as appropriate and high resolution. Do not use titles on top. Be sure that they allow editions.

- **Structure of manuscripts:** manuscripts in ENGLISH should have the following sequence: TITLE in English, followed by an ABSTRACT (followed by three keywords, in alphabetical order, that do not replicate title's words or appear in the abstract); Title of the manuscript in Portuguese; Abstract in Portuguese (followed by keywords, in alphabetical order, in Portuguese); 1. INTRODUCTION (including literature review); 2. MATERIALS AND METHODS; 3. RESULTS AND DISCUSSION; 4. CONCLUSIONS; 5. ACKNOWLEDGEMENTS (if it is the case, include only acknowledgment to funding agencies, including the number of the grant); and 6. REFERENCES (please use references of journals with high impact, do not use symposia proceedings, thesis and dissertations, unless absolutely essential and in limited number).

See the "Evaluation Form" ([http://www.ambi-agua.net/seer/files/review\\_form.doc](http://www.ambi-agua.net/seer/files/review_form.doc)) to verify the expected content of each section. Check articles already published to see which texts should be in bold.

## UNITS

- **Measure Units:** use international units with a space after the number (e.g. 10 km h<sup>-1</sup>, not km/h, check text for consistency), except % (e.g. 10%) and degree (e.g. °C).
- Check any Greek characters and figures carefully.
- Spell out numbers one through nine, except when used in units.
- Leave a single space between units: g L<sup>-1</sup>, and not g.L<sup>-1</sup>, nor gL<sup>-1</sup>.
- Use the 24-h time system, with four digits for hours and minutes: 09h00; 18h30.
- **Titles (ABSTRACT, 1. INTRODUCTION, 2. MATERIALS AND METHODS, etc.):** Use capital letters, 14, bold, aligned to the left.
- **Subtitles:** if they are necessary, they will be written with initial capital letters, preceded of two Arabic numbers, separated and followed by a dot, 12, bold, aligned to the left.
- **Abstract:** should contain objectives, methodology, results and conclusions, should be composed of a sequence of sentences in a single paragraph with maximum 250 words.
- **Citations:** In the text, citations should follow the recommendations of ABNT-NBR 10520 with the following specificities:

Author's last name mentioned with just the first capital letter, following by the year between parentheses, when the author is part of the text. When the author is not part of the text, between parentheses, put the last name, following by the year separated by comma. When there is more than one author, their last names are separated by "and". Cited references should be preferably published recently in the SciELO base ([www.scielo.br](http://www.scielo.br) or [www.scielo.org](http://www.scielo.org)) or in international journals of high impact. Preferably, do not cite more than 15 references.

- **Equations:** Graphs and figures originated in MS Excel should be inserted as objects that can be edited. The same for the Equations (use Equation editor, preferably using MS Word 2010 or newer or use MathType) that must be inserted as object, not as an image and numbered within (parenthesis).
- The authors should express the equations in the simplest possible way. They should just include only necessary equations, so an average reader can understand the technical basis of the manuscript. Manuscripts should not have excessive mathematical notation.
- **Important note for English Manuscripts:** All manuscripts written are required to be submitted in English. Authors that don't have English as first language, should have their manuscripts revised by a professional with good English knowledge to review the text (vocabulary, grammar, and syntax). Submissions can be rejected based on inadequacy of the text without examination of its scientific merit.

- **Examples on how to cite references in the text:** Jones (2015), Jones and Smith (2009) or (Jones, 2015; Jones and Smith, 2009), depending on the construction of the sentence. More than two authors: Jones et al. (2014) or (Jones et al., 2014). Personal Communications or not published reference should not be included in the list of references but rather in the text, between parentheses (Jones, personal communication, 2015).
- **List of References:** It should follow ABNT-NBR 6023 recommendations, here exemplified:

**Books:**

FALKNER, E. **Aerial Mapping:** methods and applications. Boca Raton: Lewis Publishers, 1995. 322 p. Notice that the city and publisher of publication are important!

**Books chapters:**

WEBB, H. Creation of digital terrain models using analytical photogrammetry and their use in civil engineering. In: **Terrain Modelling in Surveying and Civil Engineering**. New York: McGraw-Hill, 1991. p. 73-84.

**Scientific journals:**

MEYER, M. P. Place of small-format aerial photography in resource surveys. **Journal of Forestry**, Washington, v. 80, n. 1, p. 15-17, 1982.

**Manuscripts presented in events (Printed paper) –** These references should be avoided but if essential:

DAVIDSON, J. M.; RIZZO, D. M.; GARBELOTTO, M.; TJOSVOLD, S.; SLAUGHTER, G. W. *Phytophthora ramorum* and sudden oak death in California: II Transmission and survival. In: SYMPOSIUM ON OAK WOODLANDS: OAKS IN CALIFORNIA'S CHANGING LANDSCAPE, 5. 23-25 Oct. 2001, San Diego, **Proceedings...** Berkeley: USDA Forest Service, 2002. p. 741-749.

**Manuscripts presented in events (electronically) – should be avoided, but if essential:**

COOK, J. D.; FERDINAND, L. D. 2001. Geometric fidelity of Ikonos imagery. In: ANNUAL CONVENTION OF AMERICAN SOCIETY FOR PHOTOGRAMMETRY AND REMOTE SENSING, 23-27 Apr., St. Louis. **Proceedings...** St. Louis: ASPRS, 2001. 1 CD-ROM.

**Thesis and Dissertations – should be avoided – instead cite the derived papers in scientific journals:**

AFFONSO, A. G. **Caracterização de fisionomias vegetais na Amazônia oriental através de videografia aerotransportada e imagens LANDSAT 7 ETM+**, 2003, 120f. Dissertação (Mestrado em Sensoriamento Remoto) - Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais, São José dos Campos, 2003.

**Sites in the Internet (only if absolutely essential):**

These references should be avoided but if essential or referring to an electronically published journal: WORLD WILD LIFE FUND. **Ecoregions**. 2004. Available in: <<http://www.worldwildlife.org/science/ecoregions.cfm>>. Access in March 2016.

**Please notice that all initials in the author's name have a space between them.**

**SUBMISSION GUIDELINES**

The file submitted (uploaded) – the main file - **should not contain any identification of the authors**, therefore, without the authors' names, affiliation, or email.

The properties of the file that identifies the author should be removed. Tips for doing this:

**Word 2010:**

Under File (archive), click **Information, Verifying problems, Inspect Document** and in this window unclick **Document Properties and Personal Information, Close**, and **Save**.

**Word 2003**

Open the **Options** tab, click on **Security** and eliminate ownership of the file.

**All content of the articles is solely authors' exclusive responsibility.**

Every issue published by Ambi-Agua features an image representative of an article published in that issue. Authors are invited to highlight in the cover letter that they would like to have a specific figure to be considered as scientifically interesting and visually appealing to be in the cover of the journal. Images should be high-resolution (300 dpi) and 17 by 17 cm in size. Images should be original, and authors grant Ambi-Agua the license to publish. Upload the image as an additional supplemental file. Author should hold the copyright for the submitted image.

In any case, authors grant Revista Ambiente & Agua the license to use any of the manuscript published image to be used as the issue cover unless expressly stated the contrary.

**Sending Manuscripts**

Before you begin submitting, have ready:

1) The final version of the manuscript according to author's guidelines

2) The Cover Letter text following the model:

<http://www.ambi-agua.net/seer/files/cover-letter.doc>



3) The digital copy of the receipt of the payment of the submission fee described in:  
<http://www.ambi-agua.net/splash-seer/?access=fees>

4) A list of four Reviewers (name, e-mail, expertise), according to the Cover Letter instructions

5) Log in: <https://mc04.manuscriptcentral.com/ambiagua-scielo>.

Start new submission, following the instructions. See that help is available in a link at the top-right (Help).

Remember that you will not be able to complete the submission without all items above. Doubts? Write to [ambi.agua@gmail.com](mailto:ambi.agua@gmail.com) after reading carefully all instructions.

[\[Home\]](#) [\[About the journal\]](#) [\[Editorial board\]](#) [\[Subscriptions\]](#)

---



All the content of the journal, except where otherwise noted, is licensed under a [Creative Commons License](#)

**Instituto de Pesquisas Ambientais em Bacias Hidrográficas (IPABHi)**  
Estrada Mun. Dr. José Luis Cembranelli, 5000  
CEP: 12081-010, Taubaté, São Paulo, Brasil



[ambi.agua@gmail.com](mailto:ambi.agua@gmail.com)