



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO



**Caracterização molecular de isolados ambientais de *Enterobacterales*
resistentes aos antimicrobianos e tolerantes aos metais**

Rafael Da Silva Rosa

**Ribeirão Preto
2023**

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Caracterização molecular de isolados ambientais de *Enterobacteriales*
resistentes aos antimicrobianos e tolerantes aos metais**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências e Biotecnologia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto para obtenção do Título de Mestre em Ciências

Área de Concentração: Bioagentes e Biotecnologia aplicados à Farmácia

Orientado: Rafael Da Silva Rosa

Orientadora: Prof^a Dr^a Eliana Guedes Stehling

Versão corrigida da Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biociências e Biotecnologia no dia 03/03/2023. A versão original encontra-se disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP.

Ribeirão Preto
2023

LOMBADA

| | | | |
|---------------|--|--|------------------------------|
| ROSA, R.S. | Caracterização molecular de isolados ambientais de <i>Enterobacteriales</i> resistentes aos antimicrobianos e tolerantes aos metais | | MESTRADO FCFRPUSP 2023 |
|---------------|--|--|------------------------------|

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Rosa, Rafael da Silva

Caracterização molecular de isolados ambientais de *Enterobacterales* resistentes aos antimicrobianos e tolerantes aos metais. Ribeirão Preto, 2023. 78 p.: il. ; 30cm.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Bioagentes e Biotecnologia Aplicados à Farmácia.

Orientadora: Stehling, Eliana Guedes.

1: *Enterobacterales*. Saúde Única. Sequenciamento completo do genoma. Tolerância aos metais. Resistência aos antimicrobianos.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Rafael da Silva Rosa

Caracterização molecular de isolados ambientais de *Enterobacteriales* resistentes aos antimicrobianos e tolerantes aos metais

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências e Biotecnologia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto para obtenção do Título de Mestre em Ciências

Área de Concentração: Bioagentes e Biotecnologia Aplicados à Farmácia

Orientadora: Prof^a Dr^a Eliana Guedes Stehling

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Dedico este trabalho à minha mãe,
Zilda Alves, que me ensinou a sonhar
e fez do meu sonho o dela.

AGRADECIMENTOS

Antes de tudo, agradeço à Deus por ter me sustentado até aqui e me dado forças para continuar.

Agradeço à minha mãe, Zilda que sempre me incentivou e acreditou nos meus sonhos. Agradeço por ser sinônimo de força e por todas as orações que me trouxeram até aqui.

Agradeço à minha família, meu pai Carlos e meus irmãos Lucas e Matheus. Obrigado por todo suporte e apoio.

Agradeço à minha orientadora, Prof^a Dr^a Eliana Guedes Stehling pela oportunidade, suporte, ensino e atenção. Obrigado por ter me aceitado como seu aluno e permitido a oportunidade de conviver e me espelhar em um exemplo de excelência profissional.

Agradeço ao Dr. João Pedro Rueda Furlan pelo auxílio desde o início desta caminhada. Obrigado pelos ensinamentos, apoio e amizade.

Agradeço aos meus amigos de laboratório, Micaela, Lucas, Ralf e Inara, pelo companheirismo e todos os momentos divididos que tornaram o dia a dia mais leve.

Agradeço aos amigos (as) que fiz e as amizades que mantive em Ribeirão Preto-SP, Itaciara, Bárbara, Dhára, Talícia, Giovana, Gabrielle, Maria Clara e João Victor. Agradeço por serem minha rede de apoio e por toda amizade que me ajudaram durante a caminhada, trazendo alegrias, companheirismo e afeto.

Em especial, agradeço aos meus melhores amigos, Lucas David e Lucas Victor, por serem meus irmãos em Ribeirão Preto e por toda a generosidade.

À Companhia Ambiental do Estado de São Paulo (CETESB) por ter fornecido as amostras utilizadas neste trabalho.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela bolsa no País. Processo n° 130086/2021-5.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES). Código de Financiamento 001.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo auxílio financeiro. Processos n° 18/19539-0 e 21/01655-7.

Esta pesquisa utilizou instalações do Laboratório Nacional de Biorrenováveis (LNBR), do Centro Nacional de Pesquisa em Energia e Materiais (CNPEM), uma Organização Social supervisionada pelo Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações (MCTI). A equipe da instalação aberta de Sequenciamento de Alta Performance (NGS) é reconhecida pela assistência durante os experimentos (20220861).

Agradeço à todas as pessoas que participaram deste estudo, diretamente ou indiretamente.

Agradeço à todas as pessoas que contribuem para o avanço e valorização da ciência no Brasil.

*“[..] Acredito nos jovens à procura de caminhos
novos, abrindo espaços largos na vida [..]”*

*[..] Creio nos milagres da ciência e na descoberta de uma
profilaxia futura dos erros e violência do presente [..]”*

Cora Coralina

RESUMO

Rosa, R. S. **Caracterização molecular de isolados ambientais de *Enterobacteriales* resistentes aos antimicrobianos e tolerantes aos metais.** 2023. 73f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

As espécies da ordem *Enterobacteriales* são micro-organismos oportunistas envolvidos em uma grande variedade de infecções, principalmente em seres humanos. Essas infecções são agravadas quando associadas às linhagens multidrogas resistentes (MDR). As *Enterobacteriales* estão amplamente distribuídas em diferentes nichos, incluindo fontes ambientais. Os ecossistemas aquáticos são reconhecidos como importantes reservatórios de bactérias MDR e seus genes de resistências aos antimicrobianos (ARGs), os quais podem atuar co-selecionando bactérias tolerantes aos metais através da aquisição de plasmídeos. Nesse sentido, este estudo teve como objetivo caracterizar fenotipicamente e molecularmente isolados ambientais de *Enterobacteriales* obtidos de diferentes mananciais do estado de São Paulo. Um total de 86 amostras de água foram coletadas de 57 cidades. A partir disso, 254 isolados foram obtidos, sendo 56 deles pertencentes a ordem *Enterobacteriales*, incluindo *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella quasipneumoniae*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens* e complexo *Enterobacter cloacae*. Dentre os isolados obtidos, 46 foram classificados como MDR, visto que exibiram amplos perfis de resistência aos β -lactâmicos, aos aminoglicosídeos, às fluorquinolonas, às tetraciclínas, às sulfonamidas, aos fenicóis e à colistina. Um total de 415 *amplicons* de ARGs foram encontrados, destacando os genes *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{CTX-M-like} e *bla*_{GES}. Dentre os ARGs detectados, os genes *bla*_{TEM}, *oqxA*, *oqxB*, *sul2*, *tetA* e *aac(3')-IIa* foram os mais prevalentes. Em relação a tolerância aos metais, foi detectada tolerância à prata, ao cobre, ao cádmio e ao mercúrio, e os seguintes genes de tolerância (MTGs) foram encontrados: *rncA*, *silA*, *pcoA*, *merA* e *chrA*. Além disso, uma grande variedade de *replicons* de plasmídeos foi identificada, incluindo *ColE-like*, *IncF*, *IncN*, *IncA/C*, *IncFIB*, *IncFIA*, *IncR*, *IncI*, *IncH1*, *IncU* e *IncP*. A análise baseada em sequência de genoma completo revelou que os isolados de *K. pneumoniae* pertenciam ao grupo pandêmico clonal 258. O gene *bla*_{KPC-2} foi identificado em um plasmídeo *IncN-pST15* associado ao *Tn4401*, enquanto que o gene *bla*_{NDM-1} foi encontrado no plasmídeo *IncC3* associado ao *Tn125-like*. O gene *bla*_{CTX-M-15} foi detectado em um plasmídeo multireplicon *IncF* abrigando a estrutura genética *ISEcp1-bla*_{CTX-M-15}- Δ *orf477*- Δ *Tn3-like*. A presença de *Enterobacteriales* MDR em mananciais sugere que esse ambiente continua atuando como reservatório de bactérias MDR e seus ARGs e também MTGs, contribuindo para a evolução e a disseminação da resistência entre diferentes nichos e espécies.

Palavras-chave: *Enterobacteriales*, Saúde Única, Sequenciamento completo do genoma, Tolerância aos metais, Resistência aos antimicrobianos.

ABSTRACT

Rosa, R. S. **Molecular characterization of antimicrobial-resistant and metal-tolerant *Enterobacteriales* environmental isolates.** 2023. 76f. Dissertação (Master). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

The species of the *Enterobacteriales* order are opportunistic microorganisms involved in a wide variety of infections, mainly in humans. These infections are aggravated when associated with multidrug-resistant (MDR) strains. *Enterobacteriales* are widely distributed in different niches, including environmental sources. Aquatic ecosystems are recognized as important reservoirs of MDR bacteria and their antimicrobial resistance genes (ARGs), which may favor co-selecting metal-tolerant bacteria through the acquisition of plasmids. In this regard, this study aimed to characterize phenotypically and molecularly environmental isolates of *Enterobacteriales* obtained from different water sources of the São Paulo State. Eighty-six water samples were collected from 57 cities. Accordingly, 254 isolates were recovered, and 56 of them belonged to the *Enterobacteriales* order, including *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella quasipneumoniae*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, and *Enterobacter cloacae* complex. Among them, 46 were classified as MDR, exhibiting a large resistance profile to β -lactams, aminoglycosides, fluoroquinolones, tetracyclines, sulfonamides, phenicol, and colistin. A total of 415 ARGs were detected, highlighting the presence of *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{CTX-M-like}, and *bla*_{GES}. Among the ARGs, the genes *bla*_{TEM}, *oqxA*, *oqxB*, *sul2*, *tetA*, and *aac(3)-IIa* were the most prevalent. Regarding metal tolerance, silver, copper, cadmium, and mercury tolerance was detected, and the metal tolerance genes (MTGs) *rncA*, *silA*, *pcoA*, *merA*, and *chrA* were found. Furthermore, a wide variety of plasmid replicons were obtained, including ColE-like, IncF, IncN, IncA/C, IncFIB, IncFIA, IncR, IncI, IncH1, IncU, and IncP. The whole-genome sequence-based analysis revealed that *K. pneumoniae* isolates belonged to the clonal group 258. The gene *bla*_{KPC-2} was located on an IncN-pST15 plasmid associated with the Tn4401, while the gene *bla*_{NDM-1} was found on an Inc3 plasmid associated with the Tn125-like. The gene *bla*_{CTX-M-15} was found on a multireplicon plasmid IncF attributed to the ISEcp1-*bla*_{CTX-M-15}- Δ orf477- Δ Tn3-like genetic structure. The presence of MDR *Enterobacteriales* in surface waters suggests that this source continues to act as a reservoir for MDR bacteria and their ARGs and also MTGs, contributing to the evolution and dissemination of resistance among different niches and species.

Key-words: *Enterobacteriales*, One Health, Whole Genome Sequencing, Metal tolerance, Antimicrobial resistance.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

| | |
|-------------------|--|
| A | Adenina |
| AMR | Resistência aos Antimicrobianos |
| ARG | Gene de Resistência aos Antimicrobianos |
| BHI | <i>Brain Heart Infusion</i> |
| C | Citosina |
| CETESB | Companhia Ambiental do Estado de São Paulo |
| CIM | Concentração Inibitória Mínima |
| CSI | Inserção de Assinaturas Conservadas |
| DNA | Ácido Desoxirribonucleico |
| dNTP | Desoxirribonucleotídeo fosfatado |
| ECC | Complexo <i>Enterobacter cloacae</i> |
| EDTA | Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético |
| EUA | Estados Unidos da América |
| ESBL | β -lactamases de espectro estendido |
| F | <i>Foward</i> |
| FUNDHERP | Fundação do Hemocentro de Ribeirão Preto -SP |
| G | Guanina |
| GC | Grupo Clonal |
| H ₂ O | Água |
| Inc | Grupo de Incompatibilidade |
| IQA | Índice de Qualidade da Água |
| IS | Sequência de Inserção |
| KpnC | Complexo <i>Klebsiella pneumoniae</i> |
| LPS | Lipopolissacarídeo |
| MBL | Metallo- β -lactamases |
| <i>mcr</i> | <i>Mobile Colistin Resistance</i> |
| MDR | Multidroga resistentes |
| MgCl ₂ | Cloreto de Magnésio |
| MTG | Gene de Tolerância aos Metais |
| NaCl | Cloreto de Sódio |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| pb | Pares de Base |
| PCR | Reação de Cadeia em Polimerase |
| R | <i>Reverse</i> |
| SLV | <i>Single Locus Variant</i> |
| ST | <i>Sequence type</i> |
| T | Timina |
| TA | Temperatura de pareamento |
| TAE | Tris Acetato EDTA |
| TAP | Tamanho do <i>Amplicon</i> |
| Tn | <i>Transposon</i> |
| TRIS | Hidroximetilaminometado |
| U | Unidade |
| UFC | Unidade Formadora de Colônias |
| USP | Universidade de São Paulo |
| WGS | Sequenciamento Completo do Genoma |
| WT | <i>Wild-type</i> |

LISTA DE SÍMBOLOS

| | |
|---------|------------------|
| β | Beta |
| cm | Centímetros |
| g | Gramma |
| °C | Graus Celsius |
| L | Litro |
| ® | Marca Registrada |
| ™ | Marca Registrada |
| μ g | Micrograma |
| μ L | Microlitro |
| μ M | Micromolar |
| mL | Mililitro |
| mM | Milimolar |
| M | Molar |
| ng | Nanograma |
| nm | Nanômetro |
| n° | Número |
| % | Porcentagem |
| V | Volume |

SUMÁRIO

| | |
|---|-----|
| RESUMO | i |
| ABSTRACT | ii |
| LISTA DE FIGURAS | iii |
| LISTA DE TABELAS | iv |
| LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS | v |
| LISTA DE SÍMBOLOS | vi |
| 1. INTRODUÇÃO | 1 |
| 1.1 <i>Enterobacteriales</i> | 1 |
| 1.1.1 <i>Escherichia coli</i> | 2 |
| 1.1.2 <i>Klebsiella</i> spp..... | 3 |
| 1.1.3 Complexo <i>Enterobacter cloacae</i> | 3 |
| 1.1.4 <i>Serratia marcescens</i> | 4 |
| 1.2 Resistência aos antimicrobianos..... | 5 |
| 1.3 Tolerância aos metais..... | 8 |
| 1.4 Ambientes aquáticos e o seu resistoma..... | 9 |
| 2. RELEVÂNCIA DO ESTUDO | 12 |
| 3. OBJETIVOS | 13 |
| 3.2 Objetivo geral..... | 13 |
| 3.3 Objetivos específicos..... | 13 |
| 4. MATERIAL E MÉTODOS | 14 |
| 4.1 Obtenção das amostras de água..... | 14 |
| 4.2 Análises físico-químicas e microbiológicas..... | 14 |
| 4.3 Isolamento bacteriano..... | 14 |
| 4.4 Identificação molecular..... | 15 |
| 4.4.1 Condições da PCR..... | 15 |
| 4.4.2 Visualização em eletroforese em gel de agarose..... | 15 |
| 4.4.3 Sequenciamento pelo método de Sanger..... | 16 |
| 4.5 Teste de sensibilidade aos antimicrobianos..... | 16 |
| 4.6 Detecção de ARGs, de MTGs e de <i>replicons</i> de plasmídeos..... | 17 |
| 4.7 Perfil de tolerância aos metais..... | 19 |
| 4.8 Sequenciamento completo do genoma..... | 20 |
| 5 RESULTADOS | 21 |
| 5.1 Isolados obtidos e dados de qualidade das amostras de água..... | 21 |
| 5.2 Perfil de resistência aos antimicrobianos..... | 25 |
| 5.3 Perfil de tolerância aos metais..... | 29 |
| 5.4 Identificação de ARGs..... | 31 |
| 5.5 Detecção de MTGs..... | 32 |
| 5.6 Detecção de plasmídeos através da tipagem de <i>replicons</i> | 33 |
| 5.7 Isolados representativos e dados genômicos..... | 34 |
| 6 DISCUSSÃO | 39 |
| 7 CONCLUSÕES | 45 |
| REFERÊNCIAS | 46 |

1. INTRODUÇÃO

1.1 *Enterobacterales*

Em 2016, Adeolu e colaboradores propuseram a nova ordem *Enterobacterales* baseada principalmente na análise de características moleculares de inserção e/ou deleção de assinaturas conservadas (CSIs) das proteínas constitucionais particulares de cada micro-organismo (ADEOLU et al., 2016). O estudo elucidou que algumas espécies da classe Gammaproteobacteria compartilhavam cinco CSIs únicas entre si, permitindo a caracterização de sete grupos de gêneros apresentando características sinapomórficas, e denominadas *Enterobacterales*. A presença das CSIs em um grupo evidencia a existência de um ancestral comum que levou ao surgimento dessa variação e, posteriormente, foi herdado a todos os seus descendentes (GUPTA, 2014; NAUSHAD; LEE; GUPTA, 2014). A ordem *Enterobacterales* é constituída atualmente por 64 gêneros e aproximadamente 250 espécies, sendo o maior e mais heterogêneo grupo de bactérias Gram-negativas de importância clínica descrito até o momento. Essas bactérias se apresentam principalmente em forma de bastonetes, são anaeróbicas facultativas, não formadoras de esporos e com uma grande variedade bioquímica. As bactérias desta ordem estão divididas em sete famílias: *Enterobacteriaceae*, *Erwiniaceae*, *Yersiniaceae*, *Hafniaceae*, *Morganellaceae*, *Pectobacteriaceae* e *Budviciaceae* (OCTAVIA; LAN, 2014; ADEOLU et al., 2016; SOUTAR; STAVRINIDES, 2020).

Os gêneros desta ordem variam em suas características genéticas, permitindo uma rápida adaptação em diferentes nichos ecológicos. Grande parte dos membros da ordem *Enterobacterales* são implicados como importantes patógenos humanos e animais, causando uma vasta diversidade de infecções e, em parte dos casos, sendo responsáveis por altas taxas de mortalidade (BARCELLINI et al., 2022; MA et al., 2023). Além disso, alguns de seus gêneros também são utilizados como vetores dentro dos setores industriais de diferentes áreas, tais como alimentares, biotecnológicas e farmacêuticas (GEORGE et al., 2021; REN et al., 2022). Ademais, algumas espécies bacterianas também são utilizadas como controles biológicos, promotores de crescimento vegetal, e na biorremediação, além de serem responsáveis por algumas doenças fitopatológicas (BAAZEEM et al., 2022; CHENG et al., 2023; VARGHESE et al., 2022).

Dentre as famílias citadas anteriormente, a *Enterobacteriaceae* possui gêneros e espécies que são classificados como clinicamente relevantes e associados com infecções em diferentes sítios devido ao elevado potencial de virulência e à capacidade de adquirir resistência

a diferentes classes de antimicrobianos (GIRI et al., 2020; WESEVICH et al., 2020; BEDENIĆ et al., 2021). Adicionalmente, algumas espécies já foram reportadas em diferentes nichos ecológicos, incluindo o meio ambiente (ADELOWO et al., 2018; MAIRI et al., 2019; AMARETTI et al., 2020; ABUOUN et al., 2021; PREENA et al., 2021). Nos últimos anos, algumas bactérias desta ordem lideram a lista de patógenos envolvidos em infecções adquiridas em hospitais (JIMENEZ et al., 2020) e, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), espécies da família *Enterobacteriaceae* resistentes aos carbapenêmicos e produtoras de β -lactamase de espectro estendido (ESBL) pertencem à lista de patógenos classificados como prioridade crítica para os quais novos antimicrobianos são urgentemente necessários (WHO, 2017). Dentre as espécies desta família, se destacam *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii* e o complexo *Enterobacter cloacae* (ECC) (VACHVANICHSANONG; MCNEIL; DISSANEEWATE, 2021). Entretanto, outros gêneros da ordem *Enterobacterales* também são classificados como oportunistas e disseminados em diferentes fontes, incluindo o ecossistema aquático (BAAZEEM et al., 2022; DÍAZ-GAVIDIA et al., 2021; LIU et al., 2022).

1.1.1 *Escherichia coli*

E. coli é conhecida como uma espécie bacteriana versátil devido à sua capacidade de colonizar diferentes nichos. Esta espécie faz parte da microbiota de seres humanos e de animais vertebrados. No entanto, esta espécie também atua como um micro-organismo patogênico. Alguns patótipos de *E. coli*, cuja classificação se baseia principalmente na presença de genes de virulência específicos, são conhecidos como diarreiogênicos ou extraintestinais e são responsáveis pelo surgimento de infecções intestinais e extraintestinais, respectivamente (YU; BANTING; NEUMANN, 2021). As linhagens ExPEC, destacando o clone ST131, estão associadas principalmente às infecções do trato urinário (VIHTA et al., 2018; DENAMUR et al., 2020), enquanto que as linhagens diarreiogênicas, com destaque para os clones do complexo clonal 10, são classificadas em diferentes patótipos que diferem em suas características de virulência e podem causar desde diarreia leve até sanguinolenta (GOMES et al., 2016). Diversos estudos evidenciaram que o potencial de sobrevivência desta espécie em diferentes nichos está relacionado com a sua alta diversidade genética, destacando a aquisição de genes de resistência aos antimicrobianos (ARGs), o que dificulta o controle e o tratamento de infecções causadas por este micro-organismo. A expansão de linhagens patogênicas e multidroga resistentes (MDR) em diversas fontes representa um grande perigo à saúde pública (CHAUDHURI; HENDERSON, 2012; JANG et al., 2017; BRIDIER-NAHMIA et al., 2021).

1.1.2 *Klebsiella* spp.

Até o presente momento (maio, 2023), o gênero *Klebsiella* é composto por treze espécies, incluindo *K. pneumoniae*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella africana*, *Klebsiella granulomatis*, *Klebsiella grimontii*, *Klebsiella huaxiensis*, *Klebsiella indica*, *Klebsiella michiganensis*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pasteurii*, *Klebsiella quasipneumoniae*, *Klebsiella spallanzanii* e *Klebsiella variicola* (LPSN, 2023). O complexo *K. pneumoniae* (KpnC) compõe cinco espécies e subespécies intimamente relacionadas: *K. pneumoniae*, *quasipneumoniae* subsp. *quasipneumoniae*, *K. quasipneumoniae* subsp. *similipneumoniae*, *K. variicola* subsp. *variicola*, *K. variicola* subsp. *tropica*, *K. africana* e *K. quasivariicola*, as quais são responsáveis pela grande maioria das infecções causadas por *Klebsiella* sp. em seres humanos (RODRIGUES et al., 2018; PHETBUROM et al., 2021).

Os principais mecanismos de virulência e de sobrevivência do KpnC incluem a presença de diferentes sistemas de produção de sideróforos e a super produção de uma cápsula polissacarídica que auxilia no estabelecimento das infecções e na sobrevivência frente à ação do sistema imune. Uma importante característica de virulência dentre as *Klebsiella* sp. é a presença do fenótipo de hiper mucoviscosidade, o qual está intimamente associado aos genes *rmpA/rmpA2*, que são comumente localizados em plasmídeos que podem ainda abrigar outros genes de virulência (LAM et al., 2018; ZHU et al., 2021). Durante muitos anos, *K. pneumoniae* era reconhecida como exclusivamente de ambientes hospitalares e relacionada principalmente aos casos de infecções respiratórias e pneumonia. Entretanto, observou-se que esta espécie passou a ser amplamente distribuída entre indivíduos saudáveis, sendo reconhecida por alguns autores como parte da microbiota humana (BRADLEY; SCOULAR, 2021; WARETH; NEUBAUER, 2021).

1.1.3 Complexo *Enterobacter cloacae*

O gênero *Enterobacter* foi descrito pela primeira vez em 1960 e nos dias atuais (maio, 2023) conta com 22 espécies (LPSN, 2023). Dentre as espécies, o ECC recebe atenção devido a sua ampla distribuição entre os nichos, destacando os ambientes clínicos (YIN et al., 2022; LUMBRERAS-IGLESIAS et al., 2023). Sete espécies compõem este complexo, o qual recebe esse nome devido à similaridade genética (~ 60%) das espécies *Enterobacter asburiae*, *Enterobacter hormaechei*, *Enterobacter kobei*, *Enterobacter ludwigii*, *Enterobacter*

mori e *Enterobacter nimipressuralis* com a espécie *E. cloacae* (DAVIN-REGLI; LAVIGNE; PAGÈS, 2019).

As bactérias do ECC estão distribuídas em solos e em ecossistemas aquáticos, e são consideradas fitopatógenos (NIU et al., 2017). Notavelmente, essas espécies passaram a ser reconhecidas como importantes patógenos humanos a partir da década de 1990. Durante muitos anos, as espécies e subespécies do ECC MDR foram descritas como causadoras de infecções nosocomiais, as quais são relatadas principalmente em pacientes imunossuprimidos e internados nas unidades de terapia intensiva. Este complexo é comumente reportado causando infecções de pele, do trato urinário, pneumonia e bacteremia (CHAVDA et al., 2016; YEH et al., 2022). Além disso, essas espécies podem ser consideradas como parte da microbiota intestinal dos seres humanos e de animais, e durante os últimos anos, a incidência de linhagens MDR no meio ambiente tem sido mais frequentemente reportada (YOUSAF et al., 2011; POT et al., 2021).

1.1.4 *Serratia marcescens*

O gênero *Serratia* pertence à família *Yersiniaceae*, é composto por 23 espécies (maio, 2023), sendo que as espécies *Serratia marcescens*, *Serratia plymuthica*, *Serratia liquefaciens*, *Serratia rubidaea*, *Serratia odorifera* e *Serratia fonticola* são as mais frequentemente estudadas. Essas espécies atuam como patógenos em diferentes hospedeiros e são consideradas micro-organismos ambientais (ZHANG et al., 2022; LPSN, 2023). Dentre as espécies do gênero, a espécie *S. marcescens* recebe destaque devido aos surtos epidemiológicos causados em ambientes hospitalares. Durante os anos de 1968 à 2009, esta espécie foi reconhecida como um dos cinco agentes mais frequentes em surtos no mundo, onde mais de 100 casos foram reportados (VONBERG et al., 2011).

As infecções causadas por *S. marcescens* são agravadas quando as linhagens desta espécie são caracterizadas como MDR, reduzindo drasticamente as opções de tratamento. Além disso, a antibioticoterapia frente a esta espécie é potencialmente desafiadora devido à sua resistência intrínseca à diferentes classes de antimicrobianos (IGUCHI et al., 2014; TAVARES-CARREON et al., 2023). Apesar de sua ampla distribuição, linhagens de *S. marcescens* MDR são frequentemente reportadas no âmbito hospitalar, havendo poucos casos dessas linhagens no meio ambiente (BHATT; JEON; KIM, 2022). Além disso, *S. marcescens* são amplamente utilizadas como vetores em diferentes setores industriais, incluindo bioprocessamento

industrial, engenharia metabólica e também para a biorremediação, sendo utilizada na degradação de metais (DOS SANTOS et al., 2022; GE et al., 2022; ZHANG et al., 2022).

1.2 Resistência aos antimicrobianos

Nas últimas décadas, o avanço da resistência aos antimicrobianos (AMR) vem se tornando um dos maiores problemas de saúde pública. Diversos órgãos reguladores têm notificado a expansão da AMR em diversas fontes e o surgimento de novos mecanismos de resistência (EICHENBERGER; THADEN, 2019; BREIJYEH; JUBEH; KARAMAN, 2020). A maior expansão da resistência das *Enterobacterales* se iniciou na década de 1970 com o avanço da disseminação de plasmídeos e a dispersão de grupos clonais (GC) carregando genes de resistência aos antimicrobianos (ARGs). Essa ascensão é marcada pelo surgimento de resistência aos β -lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos e carbapenêmicos), os quais são os principais e os mais utilizados antimicrobianos no combate de infecções causadas por *Enterobacterales* (MURRAY et al., 2022).

Os antimicrobianos β -lactâmicos são caracterizados pela presença de um anel β -lactâmico que atua inibindo a síntese do peptídeoglicano através do bloqueio da ação das enzimas transpeptidases, ocasionando uma desregulação da função protetora da parede celular e a lise osmótica da bactéria (ALFEI; SCHITO, 2022). O principal mecanismo de resistência contra esses agentes ocorre através da produção de uma grande variedade de β -lactamases, destacando as ESBLs, carbapenemases e metalo- β -lactamases (MBLs), as quais são responsáveis pela hidrólise do anel β -lactâmico. As β -lactamases são classificadas de acordo com sua composição química e atividade funcional, sendo que os genes codificadores dessas enzimas são amplamente distribuídos entre espécies Gram-negativas, representando o problema mais crítico de resistência dentre essas bactérias (HAENNI et al., 2020; SAWA; KOOGUCHI; MORIYAMA, 2020).

De acordo com a última atualização realizada por Bush e Jacob em 2010, as β -lactamases são divididas em três grupos funcionais. O grupo 1 é composto pelas cefalosporinases, representado principalmente pelas enzimas CMY, FOX e MIR. No grupo 2 estão inseridas as serina- β -lactamases, onde estão agrupadas tanto as enzimas classificadas como ESBL, responsáveis pela hidrólise das penicilinas, cefalosporinas de primeira à quarta geração e os monobactâmicos, como também as serinas capazes de hidrolisarem todos os antimicrobianos β -lactâmicos, incluindo os carbapenêmicos. As principais ESBLs são: TEM, SHV, PER, VEB e CTX-M. Estas enzimas são frequentemente reportadas entre as

Enterobacterales MDR obtidas em diferentes fontes, mas principalmente reconhecidas como enzimas de interesse clínico devido à sua associação nas infecções causadas por estes microrganismos. Por outro lado, as serinas- β -lactamases GES e KPC também recebem destaque dentro do grupo 2 devido à grande problemática para saúde pública, uma vez que são associadas com maiores taxas de mortalidade e por expressarem resistência aos agentes β -lactâmicos reconhecidos como última opção terapêutica contra as infecções causadas por bactérias Gram-negativas MDR. O grupo 3 é composto pelas metalo- β -lactamases, que possuem a capacidade de hidrolisarem todos os agentes β -lactâmicos, com exceção do aztreonam, sendo NDM, VIM e IMP as mais frequentemente detectadas (AMBLER, 1980; BUSH, JACOBY E MEDEIROS, 1995, BUSH & JACOBY, 2010; BASSETTI et al., 2021; HAYER et al., 2022).

As polimixinas são lipopeptídeos catiônicos que possuem ação contra bactérias Gram-negativas e são utilizadas principalmente no tratamento de infecções causadas por bactérias resistentes aos carbapenêmicos. Seu mecanismo de ação ocorre através da interação entre seus resíduos catiônicos e o lipopolissacarídeos (LPS) da membrana externa, gerando um deslocamento dos cátions de cálcio e de magnésio, alterando a permeabilidade do envelope celular e levando à morte bacteriana. Durante muitos anos, a resistência às polimixinas era associada apenas com mutações cromossômicas, ocasionando diferentes modificações no LPS que reduziam a afinidade dos agentes antimicrobianos com a sua molécula-alvo. Notavelmente, a modificação do LPS ocorre através da ativação coordenada do operon *arn*, regulada principalmente pelo sistema de dois componentes PhoP/PhoQ e PmrA/PmrB, o qual opera como um regulador transcricional. Além disso, o operon *arn* também sofre ação da pequena proteína reguladora transmembranar, a MgrB, que opera como regulador negativo no sistema PhoP/PhoQ. Sendo assim, as modificações em MgrB levam à superexpressão do operon *arn*, contribuindo para o fenótipo de resistência das polimixinas (RODRÍGUEZ-SANTIAGO et al., 2021; RHOUMA; MADEC; LAXMINARAYAN, 2023).

Em 2016, quando Liu e colaboradores descreveram o gene *mcr-1* (*mobile colistin resistance*), foi gerado um alerta sobre um novo gene que conferia resistência à colistina e era capaz de ser transferido horizontalmente. Inicialmente, este gene era reportado apenas em isolados de *E. coli* e *K. pneumoniae* obtidos de animais e de humanos na China (Liu et al., 2016; YIN et al., 2017; WANG et al., 2019). Entretanto, à medida que as investigações foram avançando, novos genes *mcr* (*mcr-2* ao *mcr-10*) foram identificados em diferentes espécies de *Enterobacterales* obtidas de diferentes fontes, incluindo o meio ambiente (BOROWIAK et al., 2020; YIN et al., 2022). Os genes *mcr* possuem diferentes origens filogenéticas e variações

alélicas e são responsáveis por modificação da carga negativa do LPS, reduzindo a afinidade das polimixinas (YANG et al., 2018; LIU et al., 2019;).

Os aminoglicosídeos têm sido utilizados como medidas terapêuticas combinadas com outros agentes antimicrobianos e, principalmente, contra infecções do trato urinário. Seu mecanismo de ação envolve a proteção ribossômica da subunidade 30S, com inibição da síntese proteica. O principal mecanismo de resistência contra este agente ocorre através da inativação enzimática pelas enzimas acetiltransferase, adenililtransferase e/ou fosfotransferase, as quais modificam os grupos hidroxila e amina, interferindo na ligação do agente ao ribossomo. Os determinantes de resistência aos aminoglicosídeos são amplamente distribuídos entre as espécies de *Enterobacterales* devido a localização dos genes em plasmídeos (KARAIKOS et al., 2019).

As tetraciclina são classificadas como antimicrobianos de amplo espectro, sendo efetivas contra uma grande variedade de bactérias Gram-negativas e Gram-positivas. As tetraciclina atuam inibindo a síntese proteica, ligando-se às subunidades 30S do ribossomo. A utilização clínica das tetraciclina se iniciou na década de 1950 e à medida que os agentes percursoros foram sendo renovados, os agentes desta classe passaram a ser amplamente utilizados no setor veterinário e novos mecanismos de resistência também foram sendo descobertos. Atualmente, a resistência às tetraciclina ocorre através dos genes *tet-like*, os quais são responsáveis principalmente por três mecanismos de resistência: proteção ribossômica, inativação enzimática, e superexpressão das bombas de efluxo (GROSSMAN, 2016; NGUYEN et al., 2014; ROBERTS; SCHWARZ, 2016).

As fluorquinolonas são agentes bactericidas de amplo espectro e a sua utilização clínica iniciou-se na década de 1980 e, atualmente, é uma das principais classes utilizadas tanto para o tratamento de infecções humanas como de outros animais. O mecanismo de ação destes agentes ocorre através da inibição da replicação do DNA, atuando sobre as enzimas DNA girase e Topoisomerase IV. A resistência a esses agentes pode ocorrer através de diferentes mecanismos, destacando as modificações em GyrA, ParC e ParE, que geram alterações nas enzimas-alvo do agente. Entretanto, a resistência também pode acontecer através da aquisição dos genes mediados por plasmídeos, tais como os genes *qnr* que protegem o DNA, *oqxAB* e *qepA* que codificam bombas de efluxo e *aac(6')-Ib-cr* que codificada uma enzima acetiltransferase responsável pela inativação do antimicrobiano (ALLOU et al., 2009; BHATT; CHATTERJEE, 2022).

O cloranfenicol, da classe dos fenicóis, é um inibidor da síntese proteica e possui atividade bacteriostática. O mecanismo de ação ocorre através da ligação na subunidade

ribossômica 50S, impedindo o alongamento das cadeias peptídicas. A resistência aos fenicóis em bactérias Gram-negativas ocorre através de duas vias principais: inativação enzimática através do gene *catA*, o qual codifica a enzima cloranfenicol acetiltransferase, e ativação das bombas de efluxos mediadas pelos genes *cmlA* e *floR* (POIREL et al., 2018).

As sulfonamidas e o trimetoprim são agentes bacteriostáticos, mas sua combinação gera ação bactericida. A combinação entre esses agentes tem sido utilizada há anos nos setores humanos e animais. O principal mecanismo de resistência a estes agentes ocorre através da aquisição dos genes *sul1*, *sul2* e/ou *sul3*, os quais são responsáveis pela síntese de enzimas dihidrofolato sintetase que possuem baixa sensibilidade aos agentes de sulfonamidas. Os genes *sul* são amplamente distribuídos entre as espécies Gram-negativas e também frequentemente associados às fontes ambientais contaminadas. A ampla disseminação destes genes está significativamente associada à sua presença em plasmídeos e também em outros elementos genéticos móveis (POIREL et al., 2018; KARAIKOS et al., 2019; SUN et al., 2020).

Sendo assim, as bactérias Gram-negativas possuem diversos mecanismos de resistência para combater a ação de antimicrobianos de diferentes classes e, em *Enterobacterales*, o mecanismo enzimático é um dos principais, uma vez que os genes codificadores destes mecanismos são comumente detectados em plasmídeos (SANTAJIT; INDRAWATTANA, 2016; BASSETTI et al., 2019). Entretanto, outros mecanismos também estão associados à resistência, tais como alterações de permeabilidade e do sítio alvo, e superexpressão de bombas de efluxo. Em alguns casos, as bactérias possuem concomitantemente diferentes mecanismos de resistência à mesma classe ou às diferentes classes de antimicrobianos (RUPPÉ; WOERTHER; BARBIER, 2015; SANTAJIT; INDRAWATTANA, 2016; BASSETTI et al., 2019).

1.3 Tolerância aos metais

A presença de metais em ambientes naturais possui interferência significativa na comunidade bacteriana. Além disso, alguns metais são poluentes para a comunidade ecológica e ainda podem exercer um grande risco à saúde humana e veterinária (XUE et al., 2023). Alguns estudos revelam que a alta concentração de metais em ambientes naturais diminui drasticamente a população microbiana destas fontes e, ao mesmo tempo, exerce uma função seletiva para o surgimento de bactérias tolerantes aos íons metálicos (BISWAS et al., 2021; WANG et al., 2023). Toda essa pressão seletiva aumenta a variação genômica, uma vez que para sobrevivência dos micro-organismos, os mesmos necessitam adquirir e expressar os genes de

tolerância aos metais (MTGs) (CHEN et al., 2015; VIRIEUX-PETIT et al., 2022). Diversas associações entre metais e classes de antimicrobianos já foram reportadas entre as *Enterobacterales* MDR, tais como plasmídeos carreadores de genes preditos para conferirem tolerância ao mercúrio (*merA*), cobre (*copA*, *copB*, *pcoA*), arsênio (*arsB*), zinco-cobre (*czcA*), cromo (*chrA*) e ARGs clinicamente relevantes, incluindo *bla*_{CTX-M-like}, *bla*_{KPC-like}, *mcr-like* (XU et al., 2019; LINDSEY et al., 2011; HOSSAIN; HEO, 2022).

1.4 Ambientes aquáticos e o seu resistoma

O meio ambiente, no qual estão incluídos os ambientes aquáticos, representa um dos maiores reservatórios de bactérias MDR e de seus ARGs. Este fenômeno está relacionado a suscetibilidade do meio ambiente às contaminações provenientes de atividades antropogênicas, destacando o lançamento de esgotos domésticos e industriais, efluentes hospitalares, escoamentos agrícolas e a aquicultura. Toda essa descarga nos ambientes aquáticos favorece o aumento da AMR, fazendo com que esse ambiente seja ponto crítico para o desenvolvimento, a evolução e a disseminação da AMR e também de tolerância aos metais entre os micro-organismos (NNADOZIE; ODUME, 2019; LARSSON; FLACH, 2021). (**Figura 1**).

A mitigação da contaminação ambiental pelos ARGs e micro-organismos patogênicos foi potencializada com o surgimento e o estabelecimento da Saúde Única (do inglês *One Health*). A abordagem da Saúde Única na AMR propõe um esforço colaborativo regional, nacional e internacional entre os pilares de saúde humana, animal, ambiental (e mais recentemente, a saúde das plantas) para conter o avanço e a disseminação de micro-organismos patogênicos MDR (VIKESLAND et al., 2017; GUO et al., 2023). Neste sentido, órgãos internacionais, tais como a OMS, desenvolveram o Plano de Ação Global sobre resistência aos antimicrobianos, cujo foco é a vigilância e a pesquisa dentro dessa problemática, buscando estratégias que alterem a administração de antimicrobianos, promovam a melhoria na capacitação de profissionais dos setores médicos, agrícola e veterinário, assim como melhorar a informação para a população sobre esse tema (WHO, 2015).

O avanço da AMR no Brasil é monitorado pelo Ministério da Saúde. Em 2018, alinhados aos objetivos definidos pela OMS, foi criado o Plano de Ação Nacional para Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Saúde Única por meio de diferentes comitês, os quais possuem uma abordagem multissetorial e multidisciplinar, incluindo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, o Ministério do Meio Ambiente, entre outros. Para fortalecer as ações deste

plano, foram criados comitês específicos instituídos através de portarias governamentais a fim de combater o avanço da AMR no país. Dentre essas portarias, se destaca a redução do uso extensivo de antimicrobianos em diferentes setores, e algumas medidas como o controle no uso destes fármacos sob a obrigatoriedade da prescrição médica ou a utilização de antimicrobianos como promotores de crescimento dentro do setor do agronegócio (MS, 2018).

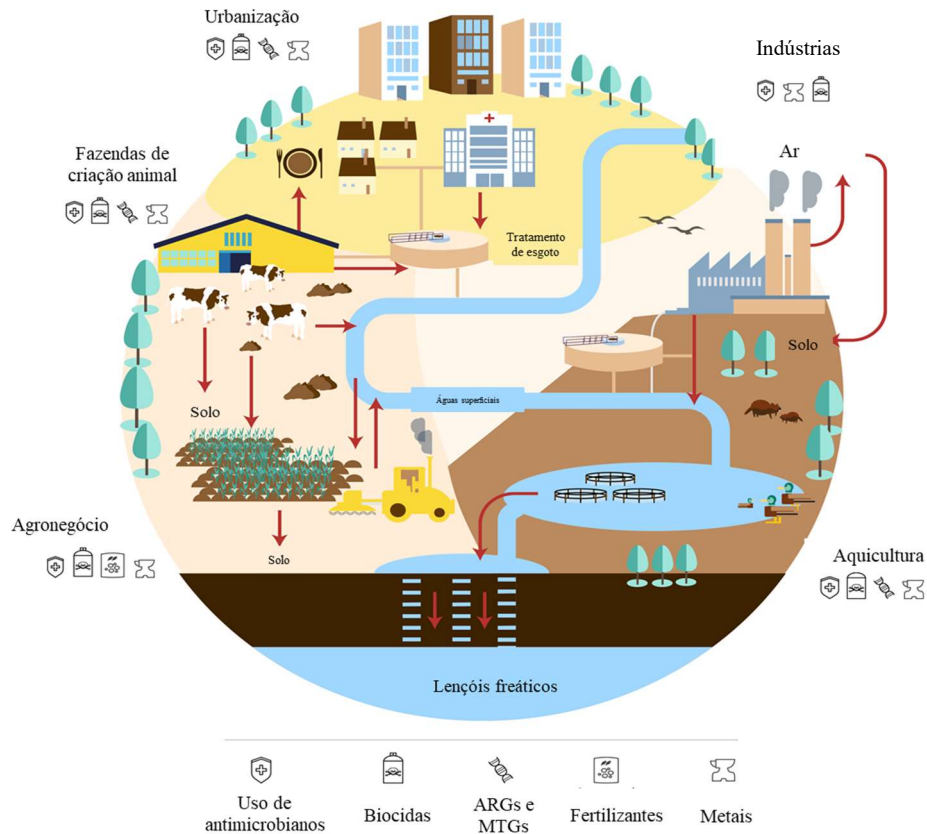
Devido aos descartes recebidos em fontes aquáticas, esse nicho possui diferentes contaminantes atuando como pressão seletiva, fazendo com que os mesmos atuem como reservatório e dispersor de ARGs, MTGs e micro-organismos patogênicos (ZHU et al., 2017). A presença desses determinantes favorece a transferência horizontal de genes através de elementos genéticos, incluindo sequências de inserção (ISs), *transposons* (Tn) e plasmídeos. A associação entre esses elementos potencializa a aquisição dos ARGs e, conseqüentemente, a ampliação de um fenótipo MDR. As ISs e os Tn são fragmentos de DNA que possuem a capacidade de mover-se intra- e entre-genomas, e algumas de suas famílias desempenham papel fundamental na disseminação de ARGs clinicamente relevantes. Entre as ISs, destacam-se IS6, IS1380, IS30 e IS19 (PARTRIDGE et al., 2018; NOEL; PETREY; PALMER, 2022). Em relação aos transposons, as famílias Tn3, Tn21 e Tn4401 são reconhecidas como importantes facilitadores na disseminação de ARGs (PARTRIDGE et al., 2018; ACMAN et al., 2022).

As estruturas de ISs e Tn podem ser encontradas em plasmídeos, os quais são definidos como moléculas extracromossomais com potencial de autorreplicação. A associação destes elementos móveis com os ARGs e os MTGs, os plasmídeos, que podem ser classificados de acordo com um grupo de incompatibilidade (Inc), são frequentemente reportados carregando uma variedade desses genes que conferem resistência às diferentes classes de antimicrobianos e de tolerância aos metais. Os plasmídeos dos grupos IncF, IncH, IncN, IncX são alguns exemplos de plasmídeos reportados carregando uma grande variedade de ARGs e MTGs no meio ambiente (GALETTI et al., 2022; SAHIN; MOGULKOC; KÜREKCI, 2022).

À medida que esses ambientes vão sendo contaminados, a probabilidade de bactérias desses nichos adquirirem e compartilharem determinantes de resistência através da transferência horizontal de genes é aumentada, favorecendo a seleção de bactérias MDR. Uma das maiores problemáticas da presença desses micro-organismos está relacionada ao fluxo dos ambientes aquáticos, que possuem a capacidade de mover-se entre diferentes nichos e podem ser utilizados na irrigação de plantações agrícolas, em fazendas de criação de animais, na aquicultura e até em fontes utilizadas para fins de recreação. Esses micro-organismos podem persistir nesses ambientes e voltarem à exposição humana e animal favorecendo o

desenvolvimento de infecções e/ou colonização dos mesmos (SANGANYADO; GWENZI, 2019; LARSSON; FLACH, 2021) (**Figura 1**).

Figura 1 - Esquematização das contaminações oriundas das atividades antropogênicas nos ecossistemas aquáticos



Fonte: Adaptado de *European Environment Agency* (2022)

2. RELEVÂNCIA DO ESTUDO

As *Enterobacterales* estão dentre os patógenos mais críticos à saúde humana e são frequentemente associadas às infecções nosocomiais e às infecções adquiridas na comunidade. Um ponto crítico nas infecções causadas por esses micro-organismos é o elevado potencial de aquisição dos ARGs através da transferência horizontal de genes, os quais estão relacionados com a expressão de um perfil de resistência às diferentes classes de antimicrobianos. Estudos recentes demonstraram que as *Enterobacterales* foram responsáveis pelas maiores taxas de mortalidade decorrente da AMR no mundo todo, destacando as espécies *E. coli* e *K. pneumoniae*. Além disso, de acordo com o relatório publicado pela OMS em 2017, atualmente, as taxas de mortalidade decorrente de infecções causadas por patógenos MDR são responsáveis por aproximadamente 700 mil mortes anuais. Devido ao aumento destas infecções, as taxas de mortalidade podem chegar a 10 milhões de mortes até o ano de 2050.

Ao longo dos anos, o relato de *Enterobacterales* MDR obtidos de diferentes nichos ambientais, incluindo os ambientes aquáticos, vem aumentando no mundo todo. Os ecossistemas aquáticos atuam como grandes reservatórios e dispersores de bactérias MDR e seus ARGs e/ou MTGs, sendo reconhecidos como *hotspots* para o desenvolvimento de resistência aos antimicrobianos e de tolerância aos metais. Além disso, águas contaminadas podem se difundir para diversos outros ambientes, aumentando a exposição dos seres humanos e outros animais, e colocando os mesmos em risco. Portanto, a caracterização de *Enterobacterales* em amostras de água contribui para o monitoramento de bactérias MDR no meio ambiente e para os estudos de monitoramento da AMR, os quais estão associados ao conceito de Saúde Única, contribuindo para detecção de clones emergentes de alto risco de espécies clinicamente relevantes.

7 CONCLUSÕES

- Presença de uma variedade de *Enterobacterales* em ambientes aquáticos, destacando *E. coli* e *K. pneumoniae*.
- Baixa associação entre o fenótipo e o genótipo de tolerância aos metais.
- Alta incidência de coexistência de ARGs e MTGS em isolados de ambientes aquáticos.
- Diversidade de *replicons* de plasmídeos, destacando o grupo IncF.
- Prevalência de isolados *Klebsiella* sp. exibindo um amplo perfil de AMR e carregando maiores taxas de ARGs, MTGs e *replicons* de plasmídeos.
- Isolados de *K. pneumoniae* GC258 carregando ARGs e MTGs associados a plasmídeos circulando em córregos.
- Evidenciação dos ecossistemas aquáticos como reservatórios e dispersores de ARGs e MTGs.

REFERÊNCIAS

- ABUOUN, M. et al. A genomic epidemiological study shows that prevalence of antimicrobial resistance in Enterobacterales is associated with the livestock host, as well as antimicrobial usage. **Microbial Genomics**, v. 7, n. 10, 2021.
- ACMAN, M. et al. Role of mobile genetic elements in the global dissemination of the carbapenem resistance gene *bla*NDM. **Nature Communications** 2022 **13:1**, v. 13, n. 1, p. 1–13, 3 mar. 2022.
- ADELOWO, O. O. et al. Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL)-producing bacteria isolated from hospital wastewaters, rivers and aquaculture sources in Nigeria. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 25, n. 3, p. 2744–2755, 1 jan. 2018.
- ADEOLU, M. et al. Genome-based phylogeny and taxonomy of the ‘Enterobacterales’: Proposal for enterobacterales ord. nov. divided into the families Enterobacteriaceae, Erwiniaceae fam. nov., Pectobacteriaceae fam. nov., Yersiniaceae fam. nov., Hafniaceae fam. nov., Morganellaceae fam. nov., and Budviciaceae fam. nov. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, v. 66, n. 12, p. 5575–5599, 1 dez. 2016.
- ADLER, A. et al. Dissemination of the *bla*KPC gene by clonal spread and horizontal gene transfer: comparative study of incidence and molecular mechanisms. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 71, n. 8, p. 2143–2146, 1 ago. 2016.
- ALFEI, S.; SCHITO, A. M. β -Lactam Antibiotics and β -Lactamase Enzymes Inhibitors, Part 2: Our Limited Resources. **Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)**, v. 15, n. 4, 1 abr. 2022.
- ALLOU, N. et al. Impact of Low-Level Resistance to Fluoroquinolones Due to *qnrA1* and *qnrS1* Genes or a *gyrA* Mutation on Ciprofloxacin Bactericidal Activity in a Murine Model of *Escherichia coli* Urinary Tract Infection. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 53, n. 10, p. 4292, out. 2009.
- AMARETTI, A. et al. Antibiotic Resistance, Virulence Factors, Phenotyping, and Genotyping of Non- *Escherichia coli* Enterobacterales from the Gut Microbiota of Healthy Subjects. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 5, 1 mar. 2020.
- AMBLER, R. P. The structure of beta-lactamases. **Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences**, v. 289, n. 1036, p. 321–331, 1980.
- ARAÚJO, B. F. et al. Hypervirulence and biofilm production in KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* CG258 isolated in Brazil. **Journal of Medical Microbiology**, v. 67, n. 4, p. 523–528, 1 abr. 2018.
- ARIYOSHI, T. et al. Molecular Characterization of *bla*NDM-Carrying IncX3 Plasmids: *bla*NDM-16b Likely Emerged from a Mutation of *bla*NDM-5 on IncX3 Plasmid. **Microbiology spectrum**, v. 10, n. 4, 31 ago. 2022.

BAAZEEM, A. et al. Identification and environment-friendly biocontrol potential of five different bacteria against *Aphis punicae* and *Aphis illinoisensis* (Hemiptera: Aphididae). **Frontiers in Microbiology**, v. 13, 25 out. 2022.

BAI, J. et al. Antibiotic resistance and virulence characteristics of four carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains coharbouring blaKPC and blaNDM based on whole genome sequences from a tertiary general teaching hospital in central China between 2019 and 2021. **Microbial Pathogenesis**, v. 175, p. 105969, 1 fev. 2023.

BARCELLINI, L. et al. The Role of Virulence Factors in Neonatal Sepsis Caused by *Enterobacteriales*: A Systematic Review. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 19, 1 out. 2022.

BASSETTI, M. et al. Treatment of Infections Due to MDR Gram-Negative Bacteria. **Frontiers in Medicine**, v. 6, p. 74, 16 abr. 2019.

BEDENIĆ, B. et al. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) in urinary infection isolates. **Archives of microbiology**, v. 203, n. 4, p. 1825–1831, 1 maio 2021.

BERNARDINI, A. et al. The intrinsic resistome of *Klebsiella pneumoniae*. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 53, n. 1, p. 29–33, 1 jan. 2019.

BHATT, P.; JEON, C. H.; KIM, W. Tetracycline bioremediation using the novel *Serratia marcescens* strain WW1 isolated from a wastewater treatment plant. **Chemosphere**, v. 298, 1 jul. 2022.

BHATT, S.; CHATTERJEE, S. Fluoroquinolone antibiotics: Occurrence, mode of action, resistance, environmental detection, and remediation – A comprehensive review. **Environmental Pollution**, v. 315, p. 120440, 15 dez. 2022.

BISWAS, R. et al. Overview on the role of heavy metals tolerance on developing antibiotic resistance in both Gram-negative and Gram-positive bacteria. **Archives of Microbiology**, v. 203, n. 6, p. 2761–2770, 1 ago. 2021.

BOROWIAK, M. et al. Identification of a novel transposon-associated phosphoethanolamine transferase gene, mcr-5, conferring colistin resistance in d-tartrate fermenting *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Paratyphi B. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 72, n. 12, p. 3317–3324, 1 dez. 2017.

BOROWIAK, M. et al. Development of a Novel mcr-6 to mcr-9 Multiplex PCR and Assessment of mcr-1 to mcr-9 Occurrence in Colistin-Resistant *Salmonella enterica* Isolates From Environment, Feed, Animals and Food (2011-2018) in Germany. **Frontiers in microbiology**, v. 11, 4 fev. 2020.

BRADLEY, M. E.; SCOULAR, S. K. Metastatic *Klebsiella pneumoniae* Invasive Liver Abscess Syndrome in Denver, Colorado. **Journal of pharmacy practice**, v. 34, n. 2, p. 332–336, 1 abr. 2021.

BREIJYEH, Z.; JUBEH, B.; KARAMAN, R. Resistance of Gram-Negative Bacteria to Current Antibacterial Agents and Approaches to Resolve It. **Molecules**, v. 25, n. 6, 2 mar. 2020.

BRIDIER-NAHMIAS, A. et al. *Escherichia coli* Genomic Diversity within Extraintestinal Acute Infections Argues for Adaptive Evolution at Play. **mSphere**, v. 6, n. 1, 24 fev. 2021.

BUSH, K.; JACOBY, G. A. Updated functional classification of beta-lactamases. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 54, n. 3, p. 969–976, mar. 2010.

BUSH, K.; JACOBY, G. A.; MEDEIROS, A. A. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 39, n. 6, p. 1211–1233, 1995.

CAMARGO, C. H. et al. Genomic Diversity of NDM-Producing *Klebsiella* Species from Brazil, 2013-2022. **Antibiotics (Basel, Switzerland)**, v. 11, n. 10, 1 out. 2022.

CAO, Z. et al. Phenotypic and Genotypic Characterization of Multidrug-Resistant *Enterobacter hormaechei* Carrying *qnrS* Gene Isolated from Chicken Feed in China. **Microbiology spectrum**, v. 10, n. 3, 29 jun. 2022.

CARATTOLI, A. et al. Identification of plasmids by PCR-based replicon typing. **Journal of Microbiological Methods**, v. 63, n. 3, p. 219–228, 1 dez. 2005.

CARATTOLI, A. et al. Novel plasmid-mediated colistin resistance *mcr-4* gene in *Salmonella* and *Escherichia coli*, Italy 2013, Spain and Belgium, 2015 to 2016. **Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin**, v. 22, n. 31, 3 ago. 2017.

CARDOZO, M. V. et al. Occurrence and Molecular Characteristics of Extended-Spectrum B-Lactamase-Producing *Enterobacterales* Recovered From Chicken, Chicken Meat, and Human Infections in Sao Paulo State, Brazil. **Frontiers in microbiology**, v. 12, 22 jun. 2021.

CARLSEN, L. et al. High burden and diversity of carbapenemase-producing *Enterobacterales* observed in wastewater of a tertiary care hospital in Germany. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 242, p. 113968, 1 maio 2022.

CARVALHO-ASSEF, A. P. D. ALINCOURT et al. Isolation of NDM-producing *Providencia rettgeri* in Brazil. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 68, n. 12, p. 2956–2957, dez. 2013.

CASELLA, T. et al. Extended-spectrum cephalosporin-resistant *Escherichia coli* isolated from chickens and chicken meat in Brazil is associated with rare and complex resistance plasmids and pandemic ST lineages. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 73, n. 12, p. 3293–3297, 1 dez. 2018.

CATTOIR, V. et al. Multiplex PCR for detection of plasmid-mediated quinolone resistance *qnr* genes in ESBL-producing enterobacterial isolates. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 60, n. 2, p. 394–397, ago. 2007.

CERDEIRA, L. T et al. Rapid hybrid de novo assembly of a microbial genome using only short reads: *Corynebacterium pseudotuberculosis* I19 as a case study. **Journal of Microbiological Methods**, v. 86, n. 2, p. 218–223, 2011.

CHAUDHURI, R. R.; HENDERSON, I. R. The evolution of the *Escherichia coli* phylogeny. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 12, n. 2, p. 214–226, 1 mar. 2012.

CHAVDA, K. D. et al. Comprehensive genome analysis of carbapenemase-producing *Enterobacter* spp.: New insights into phylogeny, population structure, and resistance mechanisms. **mBio**, v. 7, n. 6, 1 jan. 2016.

CHEN, L. et al. Outbreak of IncX8 Plasmid-Mediated KPC-3-Producing *Enterobacterales* Infection, China. **Emerging infectious diseases**, v. 28, n. 7, p. 1421–1430, 1 jul. 2022.

CHEN, S. et al. Heavy Metal Induced Antibiotic Resistance in Bacterium LSJC7. **International Journal of Molecular Sciences 2015, Vol. 16, Pages 23390-23404**, v. 16, n. 10, p. 23390–23404, 29 set. 2015.

CHEN, X. et al. Prevalence of *qnr*, *aac(6′)-Ib-cr*, *qepA*, and *oqxAB* in *Escherichia coli* Isolates from Humans, Animals, and the Environment. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 56, n. 6, p. 3423, jun. 2012.

CHENG, D. et al. Isolation and genomic analysis of a novel bacteriophage IME278 infecting *Enterobacter hormaechei* and its biocontrol potential on pork. **Microbial pathogenesis**, v. 174, p. 105876, jan. 2023.

CHOTINANTAKUL, K.; CHUSRI, P.; OKADA, S. Detection and characterization of ESBL-producing *Escherichia coli* and additional co-existence with *mcr* genes from river water in northern Thailand. **PeerJ**, v. 10, p. e14408, 14 nov. 2022.

CHUKAMNERD, A. et al. Genomic insights into bla_{NDM}-carrying carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates from a university hospital in Thailand. **Microbiological Research**, v. 263, p. 127136, 1 out. 2022.

CLIFFORD, R. J. et al. Detection of bacterial 16S rRNA and identification of four clinically important bacteria by real-time PCR. **PLoS one**, v. 7, n. 11, 2012.

CLÍMACO, E. C. et al. Clonal complexes 104, 109 and 113 playing a major role in the dissemination of OXA-carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii* in Southeast Brazil. **Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases**, v. 19, p. 127–133, out. 2013.

COHEN, R. et al. Multidrug-resistant enterobacteriaceae in coastal water: an emerging threat. **Antimicrobial resistance and infection control**, v. 9, n. 1, 1 dez. 2020.

COURA, F. M. et al. Virulence Genes Profile and Antimicrobial Susceptibility of Community-Acquired Bacterial Urinary Tract Infections in a Brazilian Hospital. **Current Microbiology**, v. 78, n. 11, p. 3913–3923, 1 nov. 2021.

CETESB - COMPANHIA AMBIENTAL DO ESTADO DE SÃO PAULO. Norma Técnica L5.230. *Escherichia coli* – Determination in water samples by membrane filtration technique: Test Method. CETESB. 2012. Acessado em 05 de Janeiro de 2021. Disponível em: <https://cetesb.sp.gov.br/normas-tecnicas-cetesb/normas-tecnicas-vigentes>.

CLARK, N. C. et al. Detection of a streptomycin/spectinomycin adenylyltransferase gene (*aadA*) in *Enterococcus faecalis*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 43, n. 1, p. 157–160, 1999.

CONAMA - CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE. Resolução 357, de 17 de Março de 2005. CONAMA. 2005. Acessado em 05 de janeiro de 2021. Disponível em: <http://www.mma.gov.br/port/conama/res/res05/res35705.pdf>.

DALLENNE, C. et al. Development of a set of multiplex PCR assays for the detection of genes encoding important β -lactamases in Enterobacteriaceae. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 65, n. 3, p. 490–495, 12 jan. 2010.

DALMOLIN, T. V. et al. Acquisition of the *mcr-1* gene by a high-risk clone of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* ST437/CC258, Brazil. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 90, n. 2, p. 132–133, 1 fev. 2018.

DAVIN-REGLI, A.; LAVIGNE, J. P.; PAGÈS, J. M. Enterobacter spp.: Update on Taxonomy, Clinical Aspects, and Emerging Antimicrobial Resistance. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 32, n. 4, 1 out. 2019.

DENAMUR, E. et al. The population genetics of pathogenic *Escherichia coli*. *Nature Reviews Microbiology* 2020 19:1, v. 19, n. 1, p. 37–54, 21 ago. 2020.

DE OLIVEIRA ALVES, W. et al. Occurrence of blaNDM-7 and association with blaKPC-2, blaCTX-M15, aac, aph, mph(A), catB3 and virulence genes in a clinical isolate of *Klebsiella pneumoniae* with different plasmids in Brazil. **Archives of microbiology**, v. 204, n. 8, 1 ago. 2022.

DE OLIVEIRA, É. M. et al. High plasmid variability, and the presence of IncFIB, IncQ, IncA/C, IncHI1B, and IncL/M in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* with bla KPC and bla NDM from patients at a public hospital in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 53, p. 1–8, 2020.

DÍAZ-GAVIDIA, C. et al. Isolation of Ciprofloxacin and Ceftazidime-Resistant *Enterobacteriales* From Vegetables and River Water Is Strongly Associated With the Season and the Sample Type. **Frontiers in microbiology**, v. 12, 14 set. 2021.

DIMITRIU, T. Evolution of horizontal transmission in antimicrobial resistance plasmids. **Microbiology (Reading, England)**, v. 168, n. 7, 2022.

DIMITRIU, T.; MATTHEWS, A. C.; BUCKLING, A. Increased copy number couples the evolution of plasmid horizontal transmission and plasmid-encoded antibiotic resistance. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 118, n. 31, 3 ago. 2021.

DOS SANTOS, R. A. et al. Novel production of biodispersant by *Serratia marcescens* UCP 1549 in solid-state fermentation and application for oil spill bioremediation. **Environmental technology**, v. 43, n. 19, p. 2956–2967, 2022.

EICHENBERGER, E. M.; THADEN, J. T. Epidemiology and Mechanisms of Resistance of Extensively Drug Resistant Gram-Negative Bacteria. **Antibiotics**, v. 8, n. 2, 1 jun. 2019.

EEA – European Environment Agency. **This section of the zero pollution monitoring assessment presents a series of short case studies that highlight additional sources of information on the impacts of water pollution on health.** Disponível em: <<https://www.eea.europa.eu/publications/zero-pollution/health/signals/water>>. Acesso em: 21 de Janeiro de 2023.

ELBEDIWI, M.; TANG, Y.; YUE, M. Genomic characterization of ESBL-producing *Salmonella* Thompson isolates harboring *mcr-9* from dead chick embryos in China. **Veterinary microbiology**, v. 278, 1 mar. 2022.

ELIAS, R.; DUARTE, A.; PERDIGÃO, J. A molecular perspective on colistin and *Klebsiella pneumoniae*: Mode of action, resistance genetics, and phenotypic susceptibility. **Diagnostics**, v. 11, n. 7, p. 1165, 1 jul. 2021.

ELLINGTON, M. J. et al. Multiplex PCR for rapid detection of genes encoding acquired metallo- β -lactamases. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 59, n. 2, p. 321–322, 1 fev. 2007.

FIELD, K. G.; SAMADPOUR, M. Fecal source tracking, the indicator paradigm, and managing water quality. **Water Research**, v. 41, n. 16, p. 3517–3538, 1 ago. 2007.

FIGUEIREDO, R. et al. Multidrug-Resistant *Salmonella enterica* Isolated from Food Animal and Foodstuff May Also Be Less Susceptible to Heavy Metals. **Foodborne pathogens and disease**, v. 16, n. 3, p. 166–172, 1 mar. 2019.

FONSECA, ERICA LOURENÇO et al., A one-step multiplex PCR to identify *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella variicola*, and *Klebsiella quasipneumoniae* in the clinical routine. **Diagnostic microbiology and infectious disease** vol. 87,4 (2017): 315-317. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2017.01.005.

FU, Y. et al. Differential expression of *bla*SHV related to susceptibility to ampicillin in *Klebsiella pneumoniae*. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 29, n. 3, p. 344–347, 1 mar. 2007.

FURLAN, J. P. R. et al. Hypermucoviscous/hypervirulent and extensively drug-resistant QnrB2-, QnrS1-, and CTX-M-3-coproducing *Klebsiella pneumoniae* ST2121 isolated from an infected elephant (*Loxodonta africana*). **Veterinary microbiology**, v. 251, 1 dez. 2020.

FURLAN, J. P. R. et al. Occurrence and genetic characteristics of multidrug-resistant *Escherichia coli* isolates co-harboring antimicrobial resistance genes and metal tolerance genes in aquatic ecosystems. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 244, p. 114003, 1 jul. 2022a.

FURLAN, J. P. R. et al. High occurrence of colistin- and multidrug-resistant strains carrying *mcr-1* or an underestimated *mcr-1.26* allelic variant along a large Brazilian river. **Journal of global antimicrobial resistance**, v. 30, p. 127–129, 1 set. 2022b.

FURLAN, J. P. R.; SAVAZZI, E. A.; STEHLING, E. G. Genomic insights into multidrug-resistant and hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* co-harboring metal resistance genes in aquatic environments. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 201, p. 110782, 15 set. 2020.

GALETTI, R. et al. pST15-IncHI2 plasmids co-harboring *mcr-9* and several other antibiotic resistance genes in heavy metal tolerant *Enterobacter cloacae* complex isolates from hospital infections. **Journal of global antimicrobial resistance**, v. 31, p. 187–188, 1 dez. 2022.

GARCÍA-FERNÁNDEZ, A. et al. Characterization of plasmids harbouring *qnrS1*, *qnrB2* and *qnrB19* genes in Salmonella. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 63, n. 2, p. 274–281, 1 fev. 2009.

GE, S. et al. Characterization of an N-acylhomoserine lactonase from *Serratia* sp. and its biofouling mitigation in a membrane bioreactor. **Microbiological research**, v. 264, 1 nov. 2022.

GEETHA, P. V. et al. Fluoroquinolone Resistance in Clinical Isolates of *Klebsiella Pneumoniae*. **Journal of Laboratory Physicians**, v. 12, n. 2, p. 121, ago. 2020.

GEORGE, F. et al. Assessment of Pb(II), Cd(II), and Al(III) Removal Capacity of Bacteria from Food and Gut Ecological Niches: Insights into Biodiversity to Limit Intestinal Biodisponibility of Toxic Metals. **Microorganisms**, v. 9, n. 2, p. 1–16, 1 fev. 2021.

GIRI, A. et al. Prevalence of E. Coli in Urinary Tract Infection of Children Aged 1-15 Years in A Medical College of Eastern Nepal. **JNMA; journal of the Nepal Medical Association**, v. 58, n. 221, p. 11–14, 31 jan. 2020.

GOMES, T. A. T. et al. Diarrheagenic *Escherichia coli*. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 47, n. Suppl 1, p. 3, 1 dez. 2016.

GOMI, R. et al. Emergence of rare carbapenemases (FRI, GES-5, IMI, SFC and SFH-1) in *Enterobacterales* isolated from surface waters in Japan. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 77, n. 5, p. 1237–1246, 27 abr. 2022.

GOMI, R. et al. Development of two microbial source tracking markers for detection of wastewater-associated *Escherichia coli* isolates. **Science of The Total Environment**, v. 864, p. 160952, 15 mar. 2023.

GORDON, L. et al. Complete sequence of the *floR*-carrying multiresistance plasmid pAB5S9 from freshwater *Aeromonas bestiarum*. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 62, n. 1, p. 65–71, jul. 2008.

GROSSMAN, T. H. Tetracycline Antibiotics and Resistance. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 6, n. 4, 1 abr. 2016.

GÜNERI, C. Ö. et al. Different *fosA* genes were found on mobile genetic elements in *Escherichia coli* from wastewaters of hospitals and municipals in Turkey. **The Science of the total environment**, v. 824, 10 jun. 2022.

GUO, Z. F. et al. Data-driven discoveries on widespread contamination of freshwater reservoirs by dominant antibiotic resistance genes. *Water Research*, v. 229, p. 119466, 1 fev. 2023.

GUPTA, R. S. Identification of Conserved Indels that are Useful for Classification and Evolutionary Studies. **Methods in Microbiology**, v. 41, p. 153–182, 1 jan. 2014.

GUPTA, S. et al. Effects of heavy metals pollution on the co-selection of metal and antibiotic resistance in urban rivers in UK and India. **Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)**, v. 306, 1 ago. 2022.

GUPTA, S.; SREEKRISHNAN, T. R.; AHAMMAD, S. Z. Effects of heavy metals on the development and proliferation of antibiotic resistance in urban sewage treatment plants. **Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)**, v. 308, 1 set. 2022.

GWIN, C. A.; GUNSCH, C. K. Examining relationships between total silver concentration and *Sil* silver resistance genes in domestic wastewater treatment plants. **Journal of Applied Microbiology**, v. 124, n. 6, p. 1638–1646, 1 jun. 2018.

HAENNI, M. et al. Wide Spread of *bla*CTX–M–9/*mcr*-9 IncHI2/ST1 Plasmids and CTX–M-9-Producing *Escherichia coli* and *Enterobacter cloacae* in Rescued Wild Animals. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, 17 nov. 2020.

HASSEN, B. et al. Genetic characterization of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae from a biological industrial wastewater treatment plant in Tunisia with detection of the colistin-resistance *mcr*-1 gene. **FEMS microbiology ecology**, v. 97, n. 3, 10 mar. 2021.

HAYER, S. S. et al. Global Distribution of Extended Spectrum Cephalosporin and Carbapenem Resistance and Associated Resistance Markers in *Escherichia coli* of Swine Origin - A Systematic Review and Meta-Analysis. **Frontiers in microbiology**, v. 13, 10 maio 2022.

HOOBAN, B. et al. A Longitudinal Survey of Antibiotic-Resistant *Enterobacterales* in the Irish Environment, 2019–2020. **Science of The Total Environment**, v. 828, p. 154488, 1 jul. 2022.

HOSSAIN, S.; HEO, G. J. Detection of Antimicrobial and Heavy-Metal Resistance Genes in *Aeromonas* spp. Isolated from Hard-Shelled Mussel (*Mytilus Coruscus*). **Microbial drug resistance (Larchmont, N.Y.)**, v. 28, n. 1, p. 127–135, 1 jan. 2022.

IGUCHI, A. et al. Genome Evolution and Plasticity of *Serratia marcescens*, an Important Multidrug-Resistant Nosocomial Pathogen. **Genome Biology and Evolution**, v. 6, n. 8, p. 2096, 2014.

JAMAL, A. J. et al. Genomic Epidemiology of Carbapenemase-Producing *Enterobacterales* at a Hospital System in Toronto, Ontario, Canada, 2007 to 2018. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 65, n. 8, 1 ago. 2021.

JANG, J. et al. Environmental *Escherichia coli*: ecology and public health implications—a review. **Journal of Applied Microbiology**, v. 123, n. 3, p. 570–581, 1 set. 2017.

JARLIER, V. et al. Extended broad-spectrum β -lactamases conferring transferable resistance to newer β -lactam agents in Enterobacteriaceae: hospital prevalence and susceptibility patterns. **Reviews of infectious diseases**, v. 10, n. 4, p. 867–878, 1988.

JIMENEZ, A. et al. Epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in hospitals of a large healthcare system in Miami, Florida from 2012 to 2016: Five years of experience with an internal registry. **American journal of infection control**, v. 48, n. 11, p. 1341–1347, 1 nov. 2020.

KARAIKOS, I. et al. The “Old” and the “New” antibiotics for MDR Gram-negative pathogens: For whom, when, and how. **Frontiers in Public Health**, v. 7, n. JUN, p. 151, 2019.

KARCZMARCZYK, M. et al. Characterization of Multidrug-Resistant *Escherichia coli* Isolates from Animals Presenting at a University Veterinary Hospital. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 77, n. 20, p. 7104, out. 2011.

KERRN, M. B. et al. Susceptibility of Danish *Escherichia coli* strains isolated from urinary tract infections and bacteraemia, and distribution of sul genes conferring sulphonamide resistance. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 50, n. 4, p. 513–516, 1 out. 2002.

KEYES, K. et al. Detection of *floR*fenicol resistance genes in *Escherichia coli* isolated from sick chickens. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 44, n. 2, p. 421–424, fev. 2000.

LAM, M. M. C. et al. Genetic diversity, mobilisation and spread of the yersiniabactin-encoding mobile element ICEKp in *Klebsiella pneumoniae* populations. **Microbial Genomics**, v. 4, n. 9, 1 set. 2018.

LARSSON, D. G. J.; FLACH, C. F. Antibiotic resistance in the environment. **Nature Reviews. Microbiology**, p. 1, 2021.

LI, C. et al. Molecular Characterization of Cephalosporin-Resistant *Salmonella* Enteritidis ST11 Isolates Carrying blaCTX-M from Children with Diarrhea. <https://home.liebertpub.com/fpd>, v. 18, n. 10, p. 702–711, 5 out. 2021.

LI, Y. et al. Whole-Genomic Analysis of NDM-5-Producing Enterobacteriaceae Recovered from an Urban River in China. **Infection and Drug Resistance**, v. 14, p. 4427, 2021.

LINDSEY, R. L. et al. Microarray-based analysis of IncA/C plasmid-associated genes from multidrug-resistant *Salmonella enterica*. **Applied and environmental microbiology**, v. 77, n. 19, p. 6991–6999, out. 2011.

LIU, B. et al. The vertical transmission of Salmonella Enteritidis in a One-Health context. **One health (Amsterdam, Netherlands)**, v. 16, 1 jun. 2022.

LIU, B. T. et al. Colistin-Resistant mcr-Positive Enterobacteriaceae in Fresh Vegetables, an Increasing Infectious Threat in China. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 54, n. 1, p. 89–94, 1 jul. 2019.

LIU, Y. Y. et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. **The Lancet. Infectious diseases**, v. 16, n. 2, p. 161–168, 1 fev. 2016.

LIU, Z. et al. Structural diversity, fitness cost, and stability of a bla_{TEM}-1-bearing cointegrate plasmid in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. **Microorganisms**, v. 9, n. 12, 1 dez. 2021.

LONGHI, C. et al. Extraintestinal Pathogenic *Escherichia coli*: B-Lactam Antibiotic and Heavy Metal Resistance. **Antibiotics (Basel, Switzerland)**, v. 11, n. 3, 1 mar. 2022.

LUMBRERAS-IGLESIAS, P. et al. High-risk international clones ST66, ST171 and ST78 of *Enterobacter cloacae* complex causing blood stream infections in Spain and carrying bla_{OXA}-48 with or without mcr-9. **Journal of infection and public health**, v. 16, n. 2, p. 272–279, 1 fev. 2023.

MA, J. et al. Global spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Epidemiological features, resistance mechanisms, detection and therapy. **Microbiological Research**, v. 266, p. 127249, 1 jan. 2023.

MAGIORAKOS, A. P. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. **Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 18, n. 3, p. 268–281, 2012.

MAIRI, A. et al. OXA-48-producing Enterobacterales in different ecological niches in Algeria: clonal expansion, plasmid characteristics and virulence traits. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 74, n. 7, p. 1848–1855, 1 jul. 2019.

MARAZZATO, M. et al. *Escherichia coli* strains of chicken and human origin: Characterization of antibiotic and heavy-metal resistance profiles, phylogenetic grouping, and presence of virulence genetic markers. **Research in Veterinary Science**, v. 132, p. 150–155, 1 out. 2020.

MIGLIORINI, L. B. et al. Prevalence of bla_{KPC}-2, bla_{KPC}-3 and bla_{KPC}-30—Carrying Plasmids in *Klebsiella pneumoniae* Isolated in a Brazilian Hospital. **Pathogens**, v. 10, n. 3, 1 mar. 2021.

MIGUELA-VILLOLDO, P. et al. Longitudinal study of the mcr-1 gene prevalence in Spanish food-producing pigs from 1998 to 2021 and its relationship with the use of polymyxins. **Porcine Health Management**, v. 8, n. 1, p. 1–7, 1 dez. 2022.

MISRA, T. K. et al. Mercuric ion-resistance operons of plasmid R100 and transposon Tn501: the beginning of the operon including the regulatory region and the first two structural genes. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 81, n. 19, p. 5975–5979, 1 out. 1984.

MOSER, A. I. et al. Antimicrobial-Resistant *Escherichia coli* Strains and Their Plasmids in People, Poultry, and Chicken Meat in Laos. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, 26 jul. 2021.

MOURÃO, J. et al. Metal tolerance in emerging clinically relevant multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype 4,[5],12:i:- clones circulating in Europe. **International journal of antimicrobial agents**, v. 45, n. 6, p. 610–616, 16 maio 2015.

MS - MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Saúde Única**. MS. 2018. Acessado em 21 de janeiro de 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-deconteudo/publicacoes/publicacoes-svs/antimicrobianos/plano-nacional-antimicrobianos-panbr-14fev19-isbn.pdf/view>.

MURRAY, C. J. et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. **Lancet (London, England)**, v. 399, n. 10325, p. 629, 12 fev. 2022.

NAKAMURA-SILVA, R. et al. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a retrospective study in Manaus, Brazil. **Archives of Microbiology**, v. 204, n. 4, p. 202, 1 abr. 2022.

NASCIMENTO, T. et al. International high-risk clones of *Klebsiella pneumoniae* KPC-2/CC258 and *Escherichia coli* CTX-M-15/CC10 in urban lake waters. **The Science of the total environment**, v. 598, p. 910–915, 15 nov. 2017.

NG, L. K. et al. Multiplex PCR for the detection of tetracycline resistant genes. **Molecular and cellular probes**, v. 15, n. 4, p. 209–215, 2001.

NGUYEN, F. et al. Tetracycline antibiotics and resistance mechanisms. **Biological Chemistry**, v. 395, n. 5, p. 559–575, 1 maio 2014.

NI, L.; XU, Y.; CHEN, L. First Experimental Evidence for the Presence of Potentially Virulent *Klebsiella oxytoca* in 14 Species of Commonly Consumed Aquatic Animals, and Phenotyping and Genotyping of *K. oxytoca* Isolates. **Antibiotics (Basel, Switzerland)**, v. 10, n. 10, 1 out. 2021.

NIU, B. et al. Simplified and representative bacterial community of maize roots. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 114, n. 12, p. E2450–E2459, 21 mar. 2017.

NNADOZIE, C. F.; ODUME, O. N. Freshwater environments as reservoirs of antibiotic resistant bacteria and their role in the dissemination of antibiotic resistance genes. **Environmental Pollution**, v. 254, p. 113067, 1 nov. 2019.

NOEL, H. R.; PETREY, J. R.; PALMER, L. D. Mobile genetic elements in *Acinetobacter* antibiotic-resistance acquisition and dissemination. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1518, n. 1, p. 166–182, 1 dez. 2022.

NOPPE-LECLERCQ, I. et al. PCR detection of aminoglycoside resistance genes: a rapid molecular typing method for *Acinetobacter baumannii*. **Research in microbiology**, v. 150, n. 5, p. 317–322, 1999.

OCTAVIA, S.; LAN, R. The Family *Enterobacteriaceae*. **The Prokaryotes: Gammaproteobacteria**, v. 9783642389221, p. 225–286, 1 jul. 2014.

PAHO - Pan American Health Organization. Epidemiological Alert: **Emergence and increase of new combinations of carbapenemases in *Enterobacterales* in Latin America and the Caribbean** - 22 October 2021. Acessado em 05 de janeiro de 2023. Disponível em: <<https://www.paho.org/en/documents/epidemiological-alert-emergence-and-increase-new-combinations-carbapenemases>>.

PARTRIDGE, S. R. et al. Mobile Genetic Elements Associated with Antimicrobial Resistance. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 31, n. 4, 1 out. 2018.

PEIRANO, G. et al. New Delhi metallo- β -lactamase from traveler returning to Canada. **Emerging infectious diseases**, v. 17, n. 2, p. 242–244, fev. 2011.

PEREZ-PALACIOS, P. et al. Co-transfer of plasmid-encoded bla carbapenemases genes and mercury resistance operon in high-risk clones of *Klebsiella pneumoniae*. **Applied microbiology and biotechnology**, v. 105, n. 24, p. 9231–9242, 1 dez. 2021.

PERRETEN, V.; BOERLIN, P. A new sulfonamide resistance gene (*sul3*) in *Escherichia coli* is widespread in the pig population of Switzerland. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 47, n. 3, p. 1169–1172, 3 mar. 2003.

PHETBUROM, N. et al. *Klebsiella pneumoniae* Complex Harboring mcr-1, mcr-7, and mcr-8 Isolates from Slaughtered Pigs in Thailand. **Microorganisms**, v. 9, n. 12, 1 dez. 2021.

PITOUT, J. D. D. et al. Detection of *Pseudomonas aeruginosa* producing metallo- β -lactamases in a large centralized laboratory. **Journal of clinical microbiology**, v. 43, n. 7, p. 3129–3135, jul. 2005.

PITT, M. E. et al. Multifactorial chromosomal variants regulate polymyxin resistance in extensively drug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. **Microbial Genomics**, v. 4, n. 3, 1 mar. 2018.

PLOY, M. C. et al. Detection of aac(6⁷)-I genes in amikacin-resistant *Acinetobacter* spp. by PCR. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 38, n. 12, p. 2925, 1994.

POIREL, L. et al. Antimicrobial Resistance in *Escherichia coli*. **Microbiology Spectrum**, v. 6, n. 4, 27 jul. 2018.

POT, M. et al. Wide Distribution and Specific Resistance Pattern to Third-Generation Cephalosporins of *Enterobacter cloacae* Complex Members in Humans and in the Environment in Guadeloupe (French West Indies). **Frontiers in microbiology**, v. 12, 25 jun. 2021.

PREENA, P. G. et al. Antibiotic-resistant Enterobacteriaceae from diseased freshwater goldfish. **Archives of Microbiology**, v. 203, n. 1, p. 219–231, 1 jan. 2021.

RAMSAMY, Y. et al. Mobile genetic elements-mediated *Enterobacteriales*-associated carbapenemase antibiotic resistance genes propagation between the environment and humans: A One Health South African study. **Science of The Total Environment**, v. 806, p. 150641, 1 fev. 2022.

REN, X. et al. Gut symbiotic bacteria are involved in nitrogen recycling in the tephritid fruit fly *Bactrocera dorsalis*. **BMC biology**, v. 20, n. 1, 1 dez. 2022.

RHOUMA, M.; MADEC, J.-Y.; LAXMINARAYAN, R. Colistin: From the shadows to a One Health approach for addressing antimicrobial resistance. **International Journal of Antimicrobial Agents**, p. 106713, 11 jan. 2023.

ROBERTS, M. C.; SCHWARZ, S. Tetracycline and Phenicol Resistance Genes and Mechanisms: Importance for Agriculture, the Environment, and Humans. **Journal of Environmental Quality**, v. 45, n. 2, p. 576–592, 1 mar. 2016.

ROCHA, F. R.; PINTO, V. P. T.; BARBOSA, F. C. B. The Spread of CTX-M-Type Extended-Spectrum β -Lactamases in Brazil: A Systematic Review. **Microbial Drug Resistance**, v. 22, n. 4, p. 301–311, 1 jun. 2016.

RODRIGUES, C. et al. Identification of *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella quasipneumoniae*, *Klebsiella variicola* and related phylogroups by MALDI-TOF mass spectrometry. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, n. DEC, 7 dez. 2018.

RODRÍGUEZ-SANTIAGO, J. et al. Polymyxin resistance in *Enterobacteriales*: overview and epidemiology in the Americas. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 58, n. 5, p. 106426, 1 nov. 2021.

SAHIN, S.; MOGULKOC, M. N.; KÜREKCI, C. Disinfectant and heavy metal resistance profiles in extended spectrum β -lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* isolates from chicken meat samples. **International journal of food microbiology**, v. 377, 16 set. 2022.

SALGADO-CAXITO, M. et al. Global prevalence and molecular characterization of extended-spectrum β -lactamase producing-*Escherichia coli* in dogs and cats – A scoping review and meta-analysis. **One Health**, v. 12, p. 100236, 1 jun. 2021.

SAMPAIO, J. L. M.; GALES, A. C. Antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae in Brazil: focus on β -lactams and polymyxins. **Brazilian journal of microbiology: [publication of the Brazilian Society for Microbiology]**, v. 47 Suppl 1, n. Suppl 1, p. 31–37, 1 dez. 2016.

SANGANYADO, E.; GWENZI, W. Antibiotic resistance in drinking water systems: Occurrence, removal, and human health risks. **Science of The Total Environment**, v. 669, p. 785–797, 15 jun. 2019.

SANTAJIT, S.; INDRAWATTANA, N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. **BioMed Research International**, v. 2016, 2016.

SAWA, T.; KOOGUCHI, K.; MORIYAMA, K. Molecular diversity of extended-spectrum β -lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance. **Journal of Intensive Care**, v. 8, n. 1, 28 jan. 2020

SEKIZUKA, T. et al. Comprehensive Genome and Plasmidome Analysis of Antimicrobial Resistant Bacteria in Wastewater Treatment Plant Effluent of Tokyo. **Antibiotics (Basel, Switzerland)**, v. 11, n. 10, 1 out. 2022.

SELLERA, F. P. et al. Detection of IncN-pST15 one-health plasmid harbouring bla KPC-2 in a hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae* CG258 isolated from an infected dog, Brazil. **Transboundary and Emerging Diseases**, v. 68, n. 6, p. 3083, 1 nov. 2021.

SILVA, C. P. et al. CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* ST273 associated with nasal infection in a domestic cat. **Journal of global antimicrobial resistance**, v. 28, p. 203–205, 1 mar. 2022.

SINGH, N. S.; SINGHAL, N.; VIRDI, J. S. Genetic environment of blaTEM-1, blaCTX-M-15, blaCMY-42 and characterization of integrons of *Escherichia coli* isolated from an Indian urban aquatic environment. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, n. MAR, p. 382, 7 mar. 2018.

SOUTAR, C. D.; STAVRINIDES, J. Phylogenetic analysis supporting the taxonomic revision of eight genera within the bacterial order enterobacterales. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, v. 70, n. 12, p. 6524–6530, 30 out. 2020.

SULTAN, I. et al. Molecular characterization of resistance determinants and mobile genetic elements of ESBL producing multidrug-resistant bacteria from freshwater lakes in Kashmir, India. **Science of The Total Environment**, v. 827, p. 154221, 25 jun. 2022.

SUN, J. et al. Antibiotic resistance genes (ARGs) in agricultural soils from the Yangtze River Delta, China. **Science of The Total Environment**, v. 740, p. 140001, 20 out. 2020.

TAVARES-CARREON, F. et al. *Serratia marcescens* antibiotic resistance mechanisms of an opportunistic pathogen: a literature review. **PeerJ**, v. 11, p. e14399, 5 jan. 2023.

TEIXEIRA, P. et al. KPC-3-, GES-5-, and VIM-1-Producing *Enterobacterales* Isolated from Urban Ponds. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 10, 1 maio 2022.

THOMAS, G. R. et al. Increased Detection of Carbapenemase-Producing *Enterobacterales* Bacteria in Latin America and the Caribbean during the COVID-19 Pandemic. **Emerging Infectious Diseases**, v. 28, n. 11, p. 1–8, 1 nov. 2022.

VALIATTI, T. B. et al. Genome sequencing of an XDR *Klebsiella pneumoniae* ST101 strain isolated from a Brazilian Amazon river. **Journal of global antimicrobial resistance**, v. 31, p. 165–166, 1 dez. 2022.

VACHVANICHSANONG, P.; MCNEIL, E. B.; DISSANEEWATE, P. Extended-spectrum beta-lactamase *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* urinary tract infections. **Epidemiology and Infection**, v. 149, 2021.

VARGHESE, S. et al. Leads and hurdles to sustainable microbial bioplastic production. **Chemosphere**, v. 305, p. 135390, 1 out. 2022.

VIHTA, K. D. et al. Trends over time in *Escherichia coli* bloodstream infections, urinary tract infections, and antibiotic susceptibilities in Oxfordshire, UK, 1998-2016: a study of electronic health records. **The Lancet. Infectious diseases**, v. 18, n. 10, p. 1138–1149, 1 out. 2018.

VIKESLAND, P. J. et al. Toward a Comprehensive Strategy to Mitigate Dissemination of Environmental Sources of Antibiotic Resistance. **Environmental Science and Technology**, v. 51, n. 22, p. 13061–13069, 21 nov. 2017.

VIRIEUX-PETIT, M. et al. From Copper Tolerance to Resistance in *Pseudomonas aeruginosa* towards Patho-Adaptation and Hospital Success. **Genes**, v. 13, n. 2, 1 fev. 2022b.

VONBERG, R. P. et al. Worldwide Outbreak Database: the largest collection of nosocomial outbreaks. **Infection**, v. 39, n. 1, p. 29–34, fev. 2011.

WANG, A. et al. Response of soil microbial activities and ammonia oxidation potential to environmental factors in a typical antimony mining area. **Journal of environmental sciences (China)**, v. 127, p. 767–779, 1 maio 2023.

WANG, X. et al. Emergence of a novel mobile colistin resistance gene, *mcr-8*, in NDM-producing *Klebsiella pneumoniae*. **Emerging Microbes & Infections**, v. 7, n. 1, 1 dez. 2018.

WANG, X. et al. Emergence of Colistin Resistance Gene *mcr-8* and Its Variant in *Raoultella ornithinolytica*. **Frontiers in microbiology**, v. 10, n. FEB, 2019.

WARETH, G.; NEUBAUER, H. The Animal-foods-environment interface of *Klebsiella pneumoniae* in Germany: an observational study on pathogenicity, resistance development and the current situation. **Veterinary Research**, v. 52, n. 1, p. 16, 1 dez. 2021.

WESEVICH, A. et al. Newly Named *Klebsiella aerogenes* (formerly *Enterobacter aerogenes*) Is Associated with Poor Clinical Outcomes Relative to Other *Enterobacter* Species in Patients with Bloodstream Infection. **Journal of clinical microbiology**, v. 58, n. 9, 1 set. 2020.

WONG, M. H. Y.; CHAN, E. W. C.; CHEN, S. Evolution and Dissemination of *OqxAB*-Like Efflux Pumps, an Emerging Quinolone Resistance Determinant among Members of *Enterobacteriaceae*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 59, n. 6, p. 3290, 2015.

XAVIER, B. B. et al. Identification of a novel plasmid-mediated colistin-resistance gene, *mcr-2*, in *Escherichia coli*, Belgium, June 2016. **Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin**, v. 21, n. 27, 7 jul. 2016.

XU, Y. et al. Metal impacts on the persistence and proliferation of β -lactam resistance genes in Xiangjiang River, China. **Environmental science and pollution research international**, v. 26, n. 24, p. 25208–25217, 1 ago. 2019.

XUE, S. et al. Spatial distribution, environmental risks, and sources of potentially toxic elements in soils from a typical abandoned antimony smelting site. **Journal of environmental sciences (China)**, v. 127, p. 780–790, 1 maio 2023.

YAMAGISHI, T. et al. A prolonged multispecies outbreak of IMP-6 carbapenemase-producing *Enterobacterales* due to horizontal transmission of the IncN plasmid. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, 1 dez. 2020.

YANG, S. et al. Presence of heavy metal resistance genes in *Escherichia coli* and *Salmonella* isolates and analysis of resistance gene structure in *E. coli* E308. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 21, p. 420–426, 1 jun. 2020.

YANG, X. et al. Carbapenem Resistance-Encoding and Virulence-Encoding Conjugative Plasmids in *Klebsiella pneumoniae*. **Trends in Microbiology**, v. 29, n. 1, p. 65–83, 1 jan. 2021.

YANG, Y. Q. et al. Novel plasmid-mediated colistin resistance gene *mcr-7.1* in *Klebsiella pneumoniae*. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 73, n. 7, p. 1791–1795, 1 jul. 2018.

YEH, T. K. et al. Antibiotic resistance in *Enterobacter hormaechei*. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 60, n. 4, p. 106650, 1 out. 2022.

YIN, W. et al. Novel Plasmid-Mediated Colistin Resistance Gene *mcr-3* in *Escherichia coli*. **mBio**, v. 8, n. 3, 1 maio 2017.

YIN, Y. et al. Emergence and Transmission of Plasmid-Mediated Mobile Colistin Resistance Gene *mcr-10* in Humans and Companion Animals. **Microbiology spectrum**, v. 10, n. 5, 26 out. 2022.

YOUSAF, S. et al. Hydrocarbon degradation, plant colonization and gene expression of alkane degradation genes by endophytic *Enterobacter ludwigii* strains. **Environmental Pollution**, v. 159, n. 10, p. 2675–2683, 1 out. 2011.

ZHANG, M. et al. Characterization of arsenic-metabolizing bacteria in an alkaline soil. **Environmental Pollution**, v. 312, p. 120040, 1 nov. 2022.

World Health Organization. **Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics**. 27 February, 2017. Disponível em: <https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf>. Acesso em: 18 mar. 22.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global action plan on antimicrobial resistance**. WHO. 2015. Acessado em 21 de janeiro de 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>

ZHU, J. et al. Virulence Factors in Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. **Frontiers in microbiology**, v. 12, 8 abr. 2021.

ZHU, Y. G. et al. Continental-scale pollution of estuaries with antibiotic resistance genes. **Nature Microbiology** 2017 2:4, v. 2, n. 4, p. 1–7, 30 jan. 2017.

