

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM MICROBIOLOGIA CLÍNICA

Noara Tainá Cardozo Paz

**OCORRÊNCIA DE ANTIMICROBIANOS E GENES DE RESISTÊNCIA
ANTIMICROBIANA EM CORPOS DE ÁGUA NO BRASIL**

Porto Alegre

2023

Noara Tainá Cardozo Paz

**OCORRÊNCIA DE ANTIMICROBIANOS E GENES DE RESISTÊNCIA
ANTIMICROBIANA EM CORPOS DE ÁGUA NO BRASIL**

Trabalho de conclusão de curso de especialização 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 Especialista em Microbiologia Clínica.

Orientadora: Prof. Dra. Andreza Francisco Martins

Porto Alegre

2023

CIP - Catalogação na Publicação

Paz, Noara Tainá Cardozo
OCORRÊNCIA DE ANTIMICROBIANOS E GENES DE
RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA EM CORPOS DE ÁGUA NO BRASIL
/ Noara Tainá Cardozo Paz. -- 2023.
47 f.
Orientadora: Andreza Francisco Martins.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto
de Ciências Básicas da Saúde, Microbiologia Clínica,
Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Antimicrobianos. 2. Genes de resistência. 3.
Corpos de água. 4. Brasil. I. Martins, Andreza
Francisco, orient. II. Título.

RESUMO

A resistência antimicrobiana é um grave problema de Saúde Pública, e envolve muitos fatores como, a alta taxa de uso de antimicrobianos, o descarte incorreto, a contaminação ambiental e o favorecimento de reservatórios de genes de resistência em efluentes e corpos de água. Dessa forma, a resistência antimicrobiana torna-se uma ameaça global, pois de acordo Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que em 2019 cerca de 4,95 milhões de vidas foram perdidas devido à resistência bacteriana a antimicrobianos. Com isso, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão de literatura sobre a ocorrência e detecção de antimicrobianos e genes de resistência antimicrobiana em corpos de água do Brasil. A partir das bases de dados SCIELO, PUBMED, NCBI, BDTD, foi realizado um levantamento bibliográfico dos últimos 10 anos. Ao todo foram obtidos 2.200 estudos, no qual 25 estudos serviram como base para este trabalho. Como resultado do levantamento bibliográfico, foram detectados em corpos de água brasileiros antimicrobianos das classes dos β -lactâmicos, Tetraciclina, Macrolídeos, Fluoroquinolonas, Sulfonamidas, Lincosamidas, Nitroimidazólicos, tendo com maior prevalência a Ciprofloxacina, Sulfametoxazol e Azitromicina. Quanto aos genes relacionados a resistência antimicrobiana foram constatados, *sul1*, *sul2*, *sul3*, *ampC*, *bla_{PSE-I}*, *bla_Z*, *bla_{CTX}*, *bla_{CTX-M}* (grupos 1, 2, 8 e 9), *bla_{TEM}*, *bla_{TEM-1}*, *bla_{SHV}*, *bla_{SHV-2}*, *bla_{KPC}*, *bla_{GES}*, *bla_{GES-1}*, *bla_{GES-5}*, *bla_{GES-7}*, *bla_{GES-16}*, *bla_{AIM}*, *bla_{GIM}*, *bla_{IMP}*, *bla_{VIM}*, *bla_{VIM-2}*, *bla_{NDM}*, *bla_{NDM-1}*, *bla_{OXA-48}*, *bla_{OXA-48-like}*, *bla_{IMP-4}*, *mecA*, *femA*, *msrA*, *ermA*, *ermB*, *ermC*, *ermF*, *ant(4')-Ia*, *aac(6')-aph(2'')*, *aph(3')-IIIa*, *aac(6')-Ib-cr*, *aac(69)-Ib-cr*, *qnrS*, *qnrB*, *gyrA*, *mcr-1*, *mcr-3*, *mcr-4*, *mcr-9*, *tetA*, *tetB*, *tetC*, *tetM*, *tetW*. No entanto, os genes que conferem resistência a classe β -lactâmicos foram os mais frequentes nos corpos de água brasileiros. Este estudo de revisão reúne dados sobre a dispersão de antimicrobianos e genes de resistência nos últimos dez anos, sendo assim, um importante documento para o planejamento de ações da rede sentinela, como também para a vigilância epidemiológica de corpos hídricos do Brasil.

Palavras-chave: antimicrobianos; genes de resistência de corpos hídricos; Brasil.

ABSTRACT

Antimicrobial resistance is a serious Public Health problem and involves many factors, such as the high rate of antimicrobial use, incorrect disposal, the risk of environmental contamination, and the favoring of reservoirs of antimicrobial resistance genes in effluents and bodies of water. Thus, antimicrobial resistance becomes a global threat, as according to the World Health Organization (WHO), it is estimated that in 2019, about 4.95 million lives were lost due to bacterial resistance. Thus, the aim of this study was to conduct a literature review on the occurrence and detection of antimicrobial and antimicrobial resistance genes in water bodies in Brazil. From the SCIELO, PUBMED, NCBI, and BDTD databases, a bibliographic survey of the last 10 years was carried out. In all, 2,200 studies were obtained, of which 25 were used for this study. As a result of the bibliographical survey, antimicrobials of the classes of β -lactams, Tetracyclines, Macrolides, Fluoroquinolones, Sulfonamides, Lincosamides, and nitroimidazoles were detected in Brazilian water bodies, with a higher prevalence of Ciprofloxacin, Sulfamethoxazole, and Azithromycin. The antimicrobials resistance genes reported were: *sul1*, *sul2*, *sul3*, *ampC*, *bla_{PSE-I}*, *bla_Z*, *bla_{GES}*, *bla_{CTX-M}* (groups 1, 2, 8 and 9), *bla_{TEM}*, *bla_{TEM-1}*, *bla_{SHV}*, *bla_{SHV-2}*, *bla_{KPC}*, *bla_{GES}*, *bla_{GES-1}*, *bla_{GES-5}*, *bla_{GES-7}*, *bla_{GES-16}*, *bla_{AIM}*, *bla_{GIM}*, *bla_{IMP}*, *bla_{VIM}*, *bla_{VIM-2}*, *bla_{NDM}*, *bla_{NDM-1}*, *bla_{OXA-48}*, *bla_{OXA-48-like}*, *bla_{IMP-4}*, *mecA*, *femA*, *msrA*, *ermA*, *ermB*, *ermC*, *ermF*, *ant(4')-Ia*, *aac(6')-aph(2'')*, *aph(3')-IIIa*, *aac(6')-Ib-cr*, *aac(69)-Ib-cr*, *qnrS*, *qnrB*, *gyrA*, *mcr-1*, *mcr-3*, *mcr-4*, *mcr-9*, *tetA*, *tetB*, *tetC*, *tetM*, *tetW*. However, the β -lactam genes were the most frequent in Brazilian water bodies. This review study gathers data on the spread of antimicrobial and resistance genes over the last ten years, thus making it an important document for planning actions in the sentinel network as well as for the epidemiological surveillance of water bodies in Brazil.

Keywords: antimicrobials; resistance genes in bodies of water; Brazil.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	6
1.1 OBJETIVOS	7
1.1.1 Objetivo geral	7
1.1.2 Objetivos específicos.....	7
2 REVISÃO DE LITERATURA	8
2.1 A DESCOBERTA DO PRIMEIRO ANTIBIÓTICO	8
2.2 OS ANTIMICROBIANOS.....	8
2.3 A RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS	9
2.3.1 Bactérias resistentes e multirresistentes	10
2.4 A RESISTÊNCIA INTRÍNSECA E A RESISTÊNCIA ADQUIRIDA	11
2.5 O DESCARTE DE ANTIMICROBIANOS EM CORPOS DE ÁGUA.....	11
2.5.1 Antimicrobianos em corpos de água no Brasil	12
2.5.2 O monitoramento de antimicrobianos com base nos efluentes	13
3 ARTIGO CIENTÍFICO	15
4 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS	36
REFERÊNCIAS	37
ANEXO A – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA	41

1 INTRODUÇÃO

Em 1928, o cientista Alexander Fleming fez uma descoberta acidental que se revelou de grande importância no campo da microbiologia e medicina, que foi a descoberta da Penicilina. Os antibióticos (ATB) são substâncias de origem natural, enquanto antimicrobianos podem ser produzidos por diversos microrganismos ou sintetizadas, e que possuem a propriedade de provocar a morte dos microrganismos (bactericidas) ou de inibir o crescimento bacteriano (bacteriostáticos) ^(1,2).

Os antimicrobianos são imprescindíveis para o tratamento terapêutico em seres humanos, salvando milhões de vidas todos os anos. No entanto, a crescente emergência de resistência antimicrobiana representa uma ameaça crítica à saúde global. De acordo com dados alarmantes divulgados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2019, estima-se que cerca de 4,95 milhões de vidas foram perdidas devido à resistência bacteriana a antimicrobianos ⁽³⁾.

A resistência aos antimicrobianos é um fenômeno natural, classificado em duas categorias: resistência intrínseca e resistência adquirida ⁽⁴⁾. No entanto, sua prevalência foi agravada pela disseminação irresponsável e desnecessária do uso dessas substâncias, tanto em contextos humanos quanto veterinários. Diante disto, tem ocorrido aumento na pressão seletiva sobre os microrganismos, causando sua resistência aos agentes antimicrobianos. Como consequência direta, a eficácia desses medicamentos nos tratamentos tem sido comprometida com o desenvolvimento de novas cepas bacterianas multirresistentes conhecidas como superbactérias ^(5,6).

O excessivo uso de antimicrobianos representa uma questão preocupante não apenas para seres humanos, mas também para os animais, que estão cada vez mais expostos a esses compostos, seja através da alimentação ou como parte de estratégias de prevenção de doenças. Na agropecuária, os antimicrobianos são amplamente utilizados em diversas formas, incluindo a profilaxia e uso metafilático. Na agricultura, a utilização se dá no controle de pragas e produção de adubos. Essa extensa utilização de antimicrobianos nos sistemas agropecuários e agrícolas suscita preocupações acerca do desenvolvimento de resistência microbiana ^(7,8,9).

O meio ambiente também sofre impacto, pois a maioria desses compostos são liberados nos efluentes, seja por descarte inadequado ou pela metabolização incompleta dos antimicrobianos pelo organismo ⁽¹⁰⁾. Algumas fontes de lançamentos de antimicrobianos estão relacionadas a efluentes domésticos, hospitalares, farmacêuticos, atividades agrícolas e

pecuárias, e uma vez nos efluentes esses compostos são tratados como micropoluentes (11, 12, 13).

Dessa forma, o saneamento básico desempenha um papel essencial na preservação ambiental e na melhoria da qualidade de vida. O tratamento de esgoto reduz doenças relacionadas à contaminação das águas, além de permitir a identificação de patógenos presentes nas Estações de Tratamento de Esgoto (ETE). A presença de antimicrobianos em corpos de água tem sido objeto de pesquisas globais. Inclusive, algumas pesquisas já detectaram a presença desses compostos em ETEs, o que aponta para um consumo significativo desses produtos (7, 14, 15, 16).

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão de literatura sobre a ocorrência e detecção de antimicrobianos e genes de resistência antimicrobiana em corpos de água no Brasil.

1.1.2 Objetivos específicos

- a) Analisar os dados da literatura sobre a detecção de antimicrobianos e genes de resistência antimicrobiana em corpos de água no Brasil;
- b) Avaliar se os dados obtidos a partir dos efluentes refletem o perfil de susceptibilidade dos microrganismos reportados pelos órgãos oficiais brasileiros;
- c) Avaliar se os dados encontrados no Brasil corroboram com os identificados em outros países.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 A DESCOBERTA DO PRIMEIRO ANTIBIÓTICO

A descoberta do primeiro antibiótico há quase um século por Alexander Fleming foi um grande marco para medicina, pois através da utilização deste composto foi possível tratar infecções de forma eficaz e reduzir a taxa de mortalidade ocasionada por microrganismos ⁽¹⁷⁾.

Durante a primeira Guerra Mundial, muitos soldados sofriam com feridas que não curavam devido a infecções, e que os direcionavam de forma mais rápida ao óbito. Foi através desse cenário que Alexander Fleming sonhava em melhorar a qualidade de vida dessas pessoas. Foi então em 1928, quando Fleming estava exausto e interrompeu seus estudos para tirar férias, e quando retornou descobriu nas placas cultivadas que havia a presença de uma contaminação com o fungo *Penicillium* estava presente não havia *Staphylococcus* em crescimento, ou seja, o fungo secretava uma substância que destruí a bactéria ⁽¹⁸⁾.

Essa descoberta mudou a história da medicina, que até então, era apenas uma ciência que poderia realizar diagnósticos quanto as infecções, mas não poderia administrar um tratamento adequado. No contexto da Segunda Guerra Mundial, os soldados feridos se beneficiaram enormemente com essa descoberta. As infecções secundárias decorrentes de ferimentos de guerra, que antes eram uma ameaça grave à vida, puderam ser tratadas de maneira eficaz com a administração da penicilina. A partir disso, abriu-se a possibilidade de tratar diversas doenças como tuberculose, pneumonia, meningite, sífilis, entre outras infecções. No entanto, somente em 1940, através do Dr. Florey, um patologista da Universidade de Oxford, foi possível isolar a penicilina. Esse marco representou o resultado de pesquisas intensivas e metodológicas que envolveram o cultivo, a purificação e a caracterização da penicilina. Nesse mesmo período, na Inglaterra, foi realizado o primeiro teste em um paciente humano. Desde esse evento o mundo passou a ter contato com os antibióticos ⁽¹⁸⁾.

2.2 OS ANTIMICROBIANOS

Os antibióticos (ATB) são formulados a partir de compostos naturais adquiridos de bactérias, fungos e outros microrganismos. Por outro lado, os antimicrobianos consistem em substâncias que podem ser derivadas de organismos naturais ou criadas por meio de síntese

laboratorial. Eles exercem sua função através da capacidade de inibir o crescimento bacteriano (bacteriostáticos) ou causando a degradação da parede celular bacteriana (atuando como bactericidas) ^(19,20).

De forma conceitual, os agentes microbianos são produzidos por microrganismos que possuem atividade antimicrobiana (bactericida ou bacteriostática), além disso, existem as bacteriocinas que são definidas como produtos do metabolismo secundário de microrganismos como (peptídios). No entanto, esses produtos secundários são pouco conhecidos, e pouco utilizados devido ao seu potencial tóxico ⁽²¹⁾.

Por outro lado, os milhares de antimicrobianos registrados são de origem microbiana, no entanto existem antimicrobianos resultantes de modificações da estrutura química de suas moléculas ou também resultantes de metabolismo secundário, como exemplo temos: penicilinas e cefalosporinas semi-sintéticas, tetraciclina e rifamicinas modificadas, clindamicina e troleandomicina ⁽²¹⁾.

Existem também os antimicrobianos sintéticos como no caso do cloranfenicol. No entanto, muitos antimicrobianos são conhecidos por seu potencial nefrotóxicos como a bacitracina, estreptomicina, vancomicina, e também hepatotóxicos como o cloranfenicol, eritromicina e oleandomicina ⁽²²⁾.

2.3 A RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS

Embora os antimicrobianos sejam essenciais para o tratamento terapêutico de infecções em humanos, a emergência de resistência é um problema de saúde global. De acordo com dados divulgados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2019, quase 5 milhões de pessoas tiveram seus óbitos relacionados à resistência bacteriana a antimicrobianos ⁽³⁾.

A ocorrência da resistência aos antimicrobianos (RAM) representa um desafio cada vez mais urgente, devido à limitação nas opções de fármacos durante o tratamento para humanos e animais, gerando uma ameaça aos medicamentos já utilizados tradicionalmente na prática clínica. Essa ameaça impacta a eficácia dos tratamentos e pode levar a complicações graves, levando até mesmo a morte ⁽²³⁾. É necessário destacar que, ao longo das últimas décadas, observou-se uma redução significativa na identificação de fármacos eficazes no combate a patógenos microbianos ⁽²⁴⁾.

A RAM é um fenômeno natural, mas foi intensificado pela expansão imprudente e desnecessária do uso de antimicrobianos tanto em humanos quanto em animais, ocasionando o aumento da pressão seletiva sobre os microrganismos, levando assim a resistência a esses medicamentos. Isso resultou em uma diminuição na eficácia dos antimicrobianos durante os tratamentos, bem como na emergência de novas bactérias multirresistentes, também chamadas de superbactérias. A disseminação de RAM é uma ameaça crescente à saúde humana, animal e ambiental ^(5, 6,25).

2.3.1 Bactérias resistentes e multirresistentes

A origem de bactérias multirresistentes (MDR) estão associadas ao uso de antimicrobianos de amplo espectro. Atualmente, as bactérias (MDR) são amplamente reconhecidas como uma ameaça significativa à saúde pública, Esses patógenos são categorizados como multirresistentes a diversos tipos de agentes antimicrobianos, requerendo, assim, doses elevadas para tratamentos ^(26, 27).

A origem emergente de bactérias multirresistentes (MDR) está associada ao uso de antimicrobianos de amplo espectro. Atualmente, as bactérias (MDR) são amplamente reconhecidas como uma ameaça significativa à saúde pública. Esses patógenos são categorizados como resistentes a duas ou mais classes de antimicrobianos disponíveis para tratamento, requerendo, assim, doses elevadas para o tratamento ^(26, 27).

Atualmente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) tem enfatizado as bactérias multirresistentes como prioridade crítica, dada sua rápida disseminação e dificuldade no tratamento. A resistência bacteriana pode ocasionar uma alta morbidade e mortalidade, provocada em consequências para a saúde pública. Além disso, o tratamento de infecções causadas por bactérias multirresistentes pode acarretar altos custos ao sistema de saúde ⁽²⁸⁾.

As bactérias (MDR) são frequentemente associadas as infecções nosocomiais, aquelas adquiridas durante o período de internação hospitalar, devido ao ambiente propício para o desenvolvimento e disseminação dessas cepas resistentes nas instituições de saúde. Contudo, não se limitam apenas a esse cenário. Nos últimos anos, é observado um aumento significativo na incidência de bactérias MDR ocorrendo fora do ambiente hospitalar ⁽²⁷⁾.

O *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) é um dos mais evidenciados e demonstrados exemplos de bactéria multirresistente (MDR), capaz de fazer a transição bem-sucedida de um ambiente quase exclusivamente hospitalar para uma disseminação na comunidade. Essa adaptabilidade do MRSA tem levantado preocupações de saúde pública,

pois ele pode infectar indivíduos fora do ambiente hospitalar, incluindo pessoas saudáveis, sem histórico de hospitalização recente ou uso de antimicrobianos^(27,29,30).

Outros agentes patogênicos que causam preocupação crescente no âmbito da saúde são as bactérias gram-negativas multirresistentes, que apresentam habilidade de resistir aos antimicrobianos atualmente disponíveis, e enfrentam desafios substanciais em relação à eficácia dos tratamentos, além de se caracterizarem pela sua propensão à rápida disseminação. Entre essas bactérias, destaca-se o *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e as *Enterobacteriaceae*, todas elas apresentando resistência significativa aos carbapenêmicos, o que lhes confere prioridade crítica, segundo a lista de agentes patogênicos prioritários da OMS para a pesquisa e desenvolvimento de novos antimicrobianos^(31,32).

2.4 A RESISTÊNCIA INTRÍNSECA E A RESISTÊNCIA ADQUIRIDA

A RAM pode ser classificada em duas categorias, resistência intrínseca e resistência adquirida. A resistência intrínseca é um processo natural onde os microrganismos são resistentes aos antimicrobianos devido as suas características inerentes, estando relacionado à sua estrutura genética, metabolismo ou fisiologia, podendo ser influenciada por vários fatores, como a parede celular que impede a entrada do antimicrobiano^(4,33).

Por outro lado, a resistência adquirida pode ocorrer por mutações em alguns genes ou pela aquisição de genes de outras bactérias que codificam a resistência, por meio de transferência horizontal. A disseminação destes genes pode acontecer a partir da transferência de plasmídeos, elementos genéticos móveis que contêm sequências de DNA capazes de se replicar e transmitir a resistência para outras cepas ou espécies^(4,33).

2.5 O DESCARTE DE ANTIMICROBIANOS EM CORPOS DE ÁGUA

O meio ambiente é afetado pelos resíduos, uma vez que compostos antimicrobianos em sua maioria acabam sendo desprezados nos efluentes, seja pelo descarte incorreto ou pelo fato dos antimicrobianos não terem sido metabolizados totalmente pelo organismo⁽¹⁰⁾. Adicionalmente, o descarte inadequado no meio ambiente devido à desinformação ou por praticidade, leva ao acúmulo desses antimicrobianos contribuindo para a emergência de bactérias resistentes. Essas bactérias são capazes de transmitir esses genes de resistência a

outras no microbioma ambiental, favorecendo a disseminação de cepas multirresistentes.^(34, 35)

O descarte de antimicrobianos em efluentes vem se tornando um grande problema ambiental, resíduos de antimicrobianos oriundos de efluentes domésticos, hospitalares, das próprias indústrias farmacêuticas, de atividades agrícolas e pecuárias vem sendo detectadas em corpos hídricos^(11,12). Os compostos de antimicrobianos são tratados como micropoluentes⁽¹³⁾, já que eles podem afetar a microbiota desses ambientes interferindo na adaptação e na resposta da expressão gênica desses organismos.

A presença de antimicrobianos em efluentes vem sendo cada vez mais estudada a nível global, uma vez que podem afetar a qualidade da água, impactar os ecossistemas aquáticos e contribuir para o desenvolvimento de bactérias resistentes. Algumas pesquisas já identificaram a presença destes compostos em estação de tratamento de esgoto (ETE) e também em águas superficiais, podendo assim evidenciar o alto consumo desses produtos^(7,14).

A interligação entre saneamento básico, saúde pública e qualidade de vida é inegável. O tratamento adequado de esgoto desempenha um papel crucial na redução da incidência de doenças relacionadas aos efluentes, protegendo a saúde das populações expostas. Ao tratar os efluentes, é possível eliminar ou reduzir a presença de patógenos, substâncias químicas e outros contaminantes que possam representar riscos à saúde. A identificação dos patógenos presentes nas ETEs é uma etapa importante para a implementação de medidas de controle e prevenção de doenças, pois ao conhecer os patógenos presentes nos efluentes tratados, é possível desenvolver planos de ação e investimentos direcionados para evitar surtos e disseminações de doenças circulantes^(7, 14, 25).

2.5.1 Antimicrobianos em corpos de água no Brasil

A presença de antimicrobianos em corpos de água no Brasil tem se tornado uma questão preocupante, pois pode resultar em consequências adversas para o meio ambiente e a saúde pública. Por meio de dados provenientes de bases científicas renomadas, como o PubMed, alguns estudos têm se dedicado à análise da presença de antimicrobianos em efluentes brasileiros. Essas pesquisas revelaram uma diversidade significativa dessas substâncias tanto nas estações de tratamento de águas residuais quanto nos corpos de água ao longo de todo o país. Por exemplo, um estudo realizado por Reis et al. (2019) onde foram identificados em águas superficiais a presença de Claritromicina, Danofloxacina, Enoxacina, Enrofloxacina, Norfloxacina⁽³⁶⁾.

Em outro estudo conduzido por Bisognin et al. (2020) em um efluente de esgoto de uma estação de tratamento de efluentes constatou a ocorrência de diversos antimicrobianos, tais como Ciprofloxacina, Clindamicina, Ofloxacina, Oxitetraciclina, Sulfadiazina, Sulfametoxazol, Sulfatiazol, Tilosina e Trimetoprima⁽³⁷⁾.

2.5.2 O monitoramento de antimicrobianos com base nos efluentes

Um aspecto relevante ocorre em relação ao monitoramento com base nos efluentes, está pratica ganhou notoriedade durante a pandemia do COVID-19 sendo ferramenta de apoio à vigilância epidemiológica. O monitoramento baseado em efluentes pode ser mais eficiente e econômico, pois ao invés de realizar testes em vários locais, os efluentes podem ser monitorados em pontos estratégicos. Isso permite identificar rapidamente a presença de substâncias ou agentes contaminantes em grande escala possibilitando a tomada de medidas adequadas para mitigar os riscos ambientais ou de saúde pública^(14, 15).

No contexto da pandemia de COVID-19, o monitoramento dos efluentes mostrou-se uma ferramenta importante para a vigilância epidemiológica. A análise dos efluentes permitiu identificar a presença do vírus SARS-CoV-2 nas águas residuais, quantificar a carga viral e monitorar a evolução da doença em determinadas regiões. Isso possibilitou acompanhar indiretamente a disseminação do vírus, identificar possíveis rotas de transmissão e implementar estratégias de controle e prevenção^(14, 15).

A viabilidade econômica torna isso possível uma vez que as estações de tratamento de água já possuem sistemas de monitoramento em seus efluentes, possibilitando assim uma vigilância epidemiológica mais barata, e que permiti a detecção precoce e contínua de agentes patogênicos, comparada a realização de testes clínicos convencional efetuadas de forma individual. Isso permite alertar sobre a importância de investimentos em esgotamento sanitário e na educação para redução do uso indiscriminado de antimicrobianos que podem provocar o aumento da resistência antimicrobiana que afeta diretamente a saúde pública^(38, 39, 40, 41).

Embora existam estudos internacionais sobre a ocorrência de antimicrobianos e genes de resistência em efluentes na Europa e Ásia, no que diz respeito às Américas, as pesquisas são na maioria na América do Norte. Na América do Sul existem poucos dados, mesmo o Brasil se encontrando entre um dos maiores produtores e consumidores de antimicrobianos, as características únicas do país, como sua extensa costa, rios e lagos, além da diversidade de

atividades econômicas, podem influenciar a presença e a dispersão desses compostos no ambiente⁽¹²⁾.

Deste modo, torna-se importante o estudo sobre a ocorrência de antimicrobianos em efluentes no Brasil, visando desta forma não só apenas saber quais compostos estão presentes nos efluentes, mas também detectar genes de resistência, que são indicativos de contaminação ambiental por microrganismos, como também responsáveis por conferir resistência aos antimicrobianos disponíveis no mercado⁽⁴²⁾.

3 ARTIGO CIENTÍFICO

Ocorrência de antimicrobianos e genes de resistência antimicrobiana em efluentes e corpos de água no Brasil

Noara Tainá Cardozo Paz*, Andreza Francisco Martins**

* Curso de Especialização em Microbiologia Clínica, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

** Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul
E-mail: ntcp@live.com.

Resumo

A resistência antimicrobiana já é considerada problema de saúde global e os corpos de água elevam essa preocupação por serem considerados reservatórios de antimicrobianos e genes de resistência. O objetivo deste artigo foi realizar uma revisão sobre a ocorrência e detecção de antimicrobianos e genes de resistência antimicrobiana em corpos de água no Brasil. Foi realizada uma revisão da literatura, com busca de artigos científicos publicados entre 2013 e 2023, nas bases SCIELO, PUBMED, NCBI e BDTD. A pesquisa resultou em 25 artigos de acordo com os critérios de exclusão. Os resultados mostraram a presença de antimicrobianos de sete classes diferentes com maior prevalência dos β -lactâmicos. Quanto aos genes de resistências foram detectados 53 genes de resistência antimicrobiana com predominância para a presença de β -lactâmicos. Desta forma, esta revisão é importante não apenas para caracterização da presença de antimicrobianos e genes de resistência em recursos hídricos, mas também para a construção de políticas públicas que busquem reduzir a exposição destes compostos no ambiente, a fim de minimizar o aumento da resistência antimicrobiana.

PALAVRA CHAVE: antimicrobianos; genes de resistência em efluentes; Brasil.

Introdução

À medida que a medicina vai progredindo e avanços terapêuticos vem ocorrendo, os antimicrobianos tornaram-se essenciais no tratamento de doenças em humanos, desempenhando um papel irrefutável para salvar inúmeras vidas. No entanto, o progresso traz muitos desafios, e atualmente um deles é a resistência antimicrobiana. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que resistência antimicrobiana (RAM) levará 10 milhões de pessoas a óbito por ano, na eventualidade em que não se implementem intervenções eficazes visando controlar o avanço contínuo da resistência aos antimicrobianos, bem como o uso exacerbado de medicamentos^(1,2).

Desde a descoberta do primeiro antibiótico, a Penicilina, em 1928 por Alexander Fleming ocasionou um grande desenvolvimento na área médica, de forma que foi possível tratar infecções de maneira eficaz, reduzindo a mortalidade provocada por microrganismo⁽³⁾

Os antimicrobianos estão sendo usados de maneira expansiva atualmente, seja na área da saúde para tratamentos de doenças nos seres humanos e animais, na agropecuária para a profilaxia e uso metafilático. Já na área agrícola seu uso é direcionado para o controle de pragas e produção de adubos^(4,5,6).

O avanço do uso indiscriminado de antimicrobianos por humanos e animais intensifica a pressão seletiva dos microrganismos diante destes compostos, tornando-se assim uma ameaça a saúde pública. Uma vez que isso afeta a eficácia dos tratamentos medicamentosos e o fato do surgimento de bactérias resistentes e multirresistentes, outro fator importante é a diminuição da descoberta de novos fármacos para esses tratamentos^(7, 8, 9). A resistência antimicrobiana é um fenômeno natural que tem recebido cada vez mais atenção e preocupação na área da saúde.^(10,11)

Devido a toda essa exposição trazida pela utilização de antimicrobianos, este problema se estende ao meio ambiente que também sofre impacto, devido à alta carga de fármacos liberados nos corpos de água, seja devido ao descarte inadequado ou pela metabolização incompleta dos antimicrobianos pelo organismo⁽¹²⁾. No ambiente hídrico os antimicrobianos já são considerados micropoluentes. As fontes antrópicas para lançamentos de antimicrobianos estão relacionadas a efluentes domésticos, hospitalares, farmacêuticos, atividades agrícolas e pecuárias^(13, 14, 15).

Diante disto, o saneamento básico desempenha papel essencial para preservação ambiental e na melhoria da qualidade de vida, através do tratamento de esgoto é possível reduzir doenças relacionadas à contaminação das águas, além de permitir a identificação de

patógenos presentes nas Estações de Tratamento de Esgoto (ETE). A presença de antimicrobianos em efluentes tem sido objeto de pesquisas globais. Algumas pesquisas já detectaram a presença desses compostos em ETEs e em águas superficiais, o que aponta para um consumo significativo desses produtos ^(4, 16, 17, 18).

Durante a pandemia de COVID-19 revelou-se a importância do monitoramento de efluentes, atuando como uma ferramenta valiosa para a vigilância epidemiológica. Nesse cenário, foi possível agilizar e otimizar a detecção de substâncias ou agentes contaminantes em grande escala, oferecendo uma abordagem ágil e econômica para a identificação ^(16,17).

Considerando os aspectos apresentados, este estudo busca realizar uma revisão de literatura sobre a ocorrência e detecção de antimicrobianos e genes de resistência antimicrobiana em corpos de água no Brasil.

Método

Este estudo é de caráter qualitativo e de nível exploratório, através de uma revisão bibliográfica, abordando os seguintes temas: antimicrobianos e genes de resistência e antimicrobianos identificados em efluentes no Brasil.

Esta revisão ocorreu através de pesquisa bibliográfica, a coleta de dados realizou-se a partir do levantamento das produções científicas publicadas nas bases de dados SCIELO, PUBMED, NCBI, Biblioteca Digital de Teses e Dissertações – BDTD, nos últimos 10 anos, buscando artigos nacionais e internacionais, através das linguagens em português, espanhol e inglês, utilizando os descritores: antibióticos e efluentes (antibiotics AND effluent), antimicrobianos e efluentes (antimicrobials AND effluents), genes de resistência a antimicrobianos e efluentes (antimicrobial resistance genes AND effluents) e Brasil (Brazil). Posteriormente, os estudos bibliográficos foram submetidos a uma análise de título e resumo para decidir pela inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados entre 2013 e 2023, artigos que o título ou resumo apresentassem relação com as palavras-chave para busca “antibióticos em efluentes”, “antimicrobianos em efluentes”, “genes de resistência a antimicrobianos e efluentes” com ocorrência no Brasil. Foram excluídos os artigos com publicação superiores há 10 anos, artigos no qual o título e/ou resumo não correspondiam às palavras-chave e estudos realizados fora do Brasil. Foram excluídos artigos caracterizados como revisão. Aquelas bibliografias que estavam de acordo com os critérios de inclusão, tiveram o texto completo avaliado para verificação se estavam de acordo com os objetivos desejados.

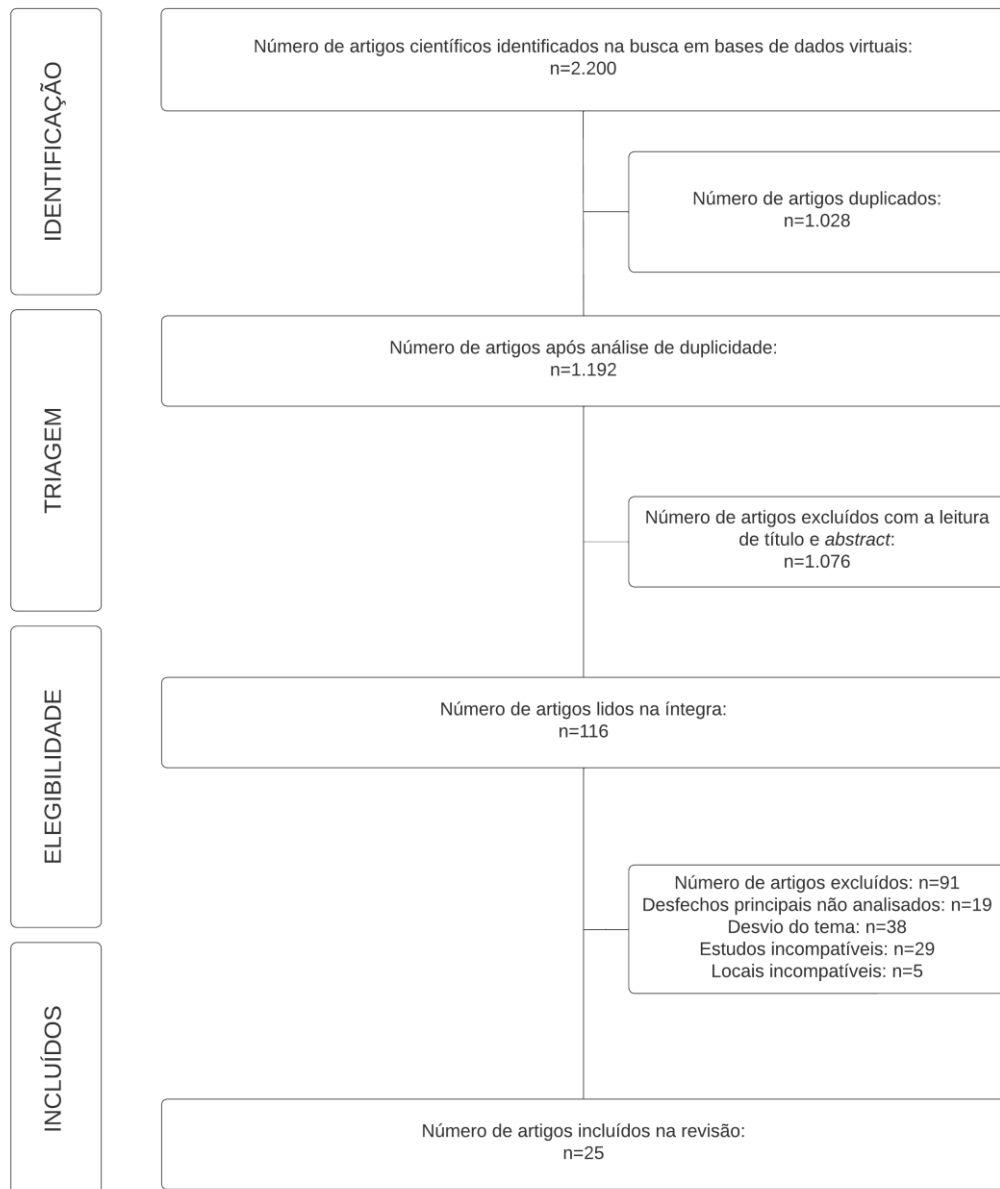
Resultados

Através da pesquisa realizada nas bases de dados utilizando os descritores foram obtidos 2.127 artigos e 93 teses, totalizando 2.200 estudos. Deste total, foram excluídas previamente 2.104 bibliografias, sendo dessas 1.028 duplicatas e 1.076 não atenderam os objetivos da revisão. Após a realização da leitura integral dos artigos, dos 116 trabalhos restantes apenas 25 foram incluídos por atenderem os objetivos da pesquisa. Os procedimentos empregados para a análise dos dados qualitativos estão experimentados na representação visual (Figura 1), na qual compreendem os dados de identificação, triagem, elegibilidade e artigos excluídos, como também os artigos incluídos nesta revisão. O fluxograma inicia com o total de artigos avaliados e termina com o total de artigos aceitos.

As publicações em inglês totalizaram 21 artigos, além de 4 trabalhos em português. Já o período de publicação ficou compreendido de 2015 à 2023, sendo que o maior número de estudos se concentrou em 2020 e 2021, com 5 e 6 trabalhos respectivamente. Destaca-se que o período entre 2013 e 2015 não ocorreu registro de trabalhos que correspondessem a busca do estudo.

A partir da compilação dos estudos, foram examinados dados da literatura relacionada aos antimicrobianos encontrados em diversos tipos de efluentes no Brasil. A análise desses estudos revelou a ocorrência de antimicrobianos pertencentes às seguintes classes: β -lactâmicos, Tetraciclina, Macrolídeos, Fluoroquinolonas, Quinolonas, Sulfonamidas, Lincosamidas, Nitroimidazólicos. (Tabela 1). Observa-se uma prevalência significativa de antimicrobianos pertencentes às classes das Fluoroquinolonas, Sulfonamidas e Macrolídeos, apresentando respectivamente uma alta frequência de Ciprofloxacina, Sulfametoxazol e Azitromicina. Destaca-se também a diversidade de antimicrobianos encontrados pertencentes aos β -lactâmicos.

Figura 1: Estrutura de busca e análise de exclusão e inclusão dos artigos na pesquisa.



Fonte: Autora.

Tabela 1. Relação de Antimicrobianos reportados em corpos hídricos brasileiros entre 2013-2023

Classe	Antimicrobianos	Efluente/Amostra Bruta	Amostra Tratada	(*) Referência	(**) Referência
β-lactâmicos	Ceftazidima	Lagoa	ND	19	ND
	Imipenem	Lagoa	ND	19	ND
	Penicilina G	Arroio	ND	13	ND
	Penicilina V	Arroio	ND	13	ND
	Amoxicilina	Rio, Arroio	ETEI	5, 13	20
	Ampicilina	Arroio	ND	13	ND
	Oxacilina	Arroio	ND	13	ND
	Cloxacilina	Arroio	ND	13	ND
	Dicloxacilina	Arroio	ND	13	ND
	Cefalexina	Arroio	ETE	13	21
	Cefapirina	Arroio	ND	13	ND
	Cefoperazona	Arroio, Rio	ND	13, 22	ND
	Cefalônio	Arroio	ND	13	ND
	Ceftiofur	Arroio	ND	13	ND
	Cefalexina Monohidratada	Afluente, Efluente	ND	23	ND
	Cefaclor	Rio	ND	22	ND
cefapirina, cefalosporina	Rio	ND	22	ND	
Tetraciclina	Tetraciclina	Lagoa, Rio	ETE	19	24
	Doxiciclina	Rio, Arroio	ETE	5, 13	25
	Oxitetraciclina	Rio, Arroio	ETE	13, 24	26
	Clortetraciclina	Arroio	ND	13	ND
Macrolídeos	Azitromicina	Arroio, Rio, ETE	ETEI	5, 13, 22, 25, 27	20, 27
	Eritromicina	Arroio	ETE	13	21
	Tilosina	Arroio	ETE	13	26
	Claritromicina, cefoperazona	Rio	ND	27	ND
	Troleandomicina	Rio	Efluente	27	22
	Roxitromicina	Rio	Efluente	27	22
	Claritromicina	Rio	ETE	22	20, 27
Fluoroquinolonas	Norfloxacina	Rio, Esgoto, Arroio Afluente, Efluente	ETE	5; 13; 23, 28	28, 29
	Ciprofloxacina	Rio, ETE, Esgoto, Arroio, Afluente, Efluente, Lodo	Efluente, ETE	5; 13; 23, 24; 28	26; 28; 30
	Enrofloxacina	Rio, ETE, Arroio, Lodo	ND	13; 24; 25	ND
	Ofloxacina	Rio, ETE, Esgoto	Efluente, ETE	24; 28	28
	Difloxacina	Arroio	ND	13	ND
	Danofloxacina	Arroio	ND	13	ND
	Levofloxacina	Afluente, Efluente	ND	23	ND
Quinolonas	Sarafloxacina	Arroio	ND	13	ND

	Ácido nalidíxico	Arroio, ETE	ND	13, 25	ND
	Flumequina	Arroio	ND	13	ND
	Sulfametoxazol	Rio, ETE, Esgoto, Arroio, Afluente, Efluente	Efluente, ETE	5,13,23, 24, 25, 27, 28,29	26; 27, 28,30
Sulfonamidas	Sulfadiazina	Rio, ETE, Esgoto, Arroio	Efluente, ETE	13, 24,28,	26, 28
	Sulfatiazol	Rio, ETE, Arroio	ETE	13, 24	26
	Sulfametazina	Arroio	ND	13	ND
	Sulfadoxina	Arroio	ND	13	ND
	Sulfadimetoxina	Arroio	ND	13	ND
	Sulfaclopiridazina	Arroio	ND	13	13
	Sulfisoxazol	Arroio	ND	13	ND
	Sulfaquinoxalina	Arroio	ND	13	ND
	Trimetoprima	Rio , ETE, Esgoto, Arroio, Afluente, Efluente	Efluente, ETE	13,23, 24,28	28; 26; 30
	Lincosamidas	Clindamicina	Rio, ETE, Arroio	ETE	13, 24
Lincomicina		Arroio	ND	13	ND
Tilmicosina		Arroio	ND	13	ND
Nitroimidazólicos	Metronidazol	Rio , ETE	ND	24	ND

(*). Referência relacionada ao efluente bruto; (**). Referência relacionada ao efluente tratado; (ND) Não disponível; (ETE) Estação de Tratamento de Esgoto; (ETEI) Estação de Tratamento de Efluentes Industriais. ETE e ETEI referem-se as localidades em que as amostras foram coletadas para avaliação.

As análises dos estudos revelaram a detecção de genes de resistência relacionados a diversos antimicrobianos, incluindo Sulfonamidas, β -lactâmicos, Macrolídeos, Aminoglicosídeos, Quinolonas, Polimixinas, Tetraciclina. Entre esses antimicrobianos, destacou-se uma maior prevalência de genes de resistência em corpos hídricos onde ocorria a presença de β -lactâmicos.

Ao longo deste estudo foram detectados diferentes genes de resistência contra os β -lactâmicos como (*ampC*, *bla_{PSE1}*, *bla_{SHV}*, *bla_{SHV2}*, *bla_{KPC}*, *bla_Z*, *bla_{AIM}*, *bla_{GIM}*, *bla_{GES}*, *bla_{GES-1}*, *bla_{GES-5}*, *bla_{GES-7}*, *bla_{GES-16}*, *bla_{IMP}*, *bla_{IMP-4}*, *bla_{VIM}*, *bla_{VIM-2}*, *bla_{NDM}*, *bla_{OXA-48}*, *bla_{OXA-48-like}*, *bla_{TEM}*, *bla_{TEM-1}*, *bla_{CTX}*, *bla_{CTX-M}*, *bla_{CTX-M-1}*, *bla_{CTX-M-2}*, *bla_{CTX-M-8}*, *bla_{CTX-M-9}*, *bla_{NDM1}*) que foram isolados de lago, lagoa, rio, arroio, esgoto hospitalar, estação de tratamento de esgoto e estação de tratamento de água (Tabela 2).

Classe	Tipo de ARGs	Ambientes detectados	Referências
Sulfonamidas	<i>suII, suII, suIII</i>	Lago, Arroio, ETE, ETA, Rio	13, 25, 31, 32
β-lactâmicos	<i>ampC, bla_{PSE} I, bla_Z, bla_{GES}, bla_{CTX-M-1}, bla_{CTX-M-8}, bla_{TEM}, bla_{SHV}, bla_{KPC}, bla_{GES-1}, bla_{GES-16}, bla_{GES-7}, bla_{CTX-M-2}, bla_{GES-5}, bla_{CTX-M-9}, bla_{AIM}, bla_{GIM}, bla_{IMP}, bla_{VIM}, bla_{TEM1}, bla_{SHV2}, bla_{CTX-M}, bla_{NDM}, bla_{OXA-48}, bla_{GES}, bla_{OXA-48-like}, bla_{CTX}, Bla_{VIM-2}, bla_{IMP4}, bla_{NDM1}</i>	Lago, Lagoa, Esgoto hospitalar, ETE, Arroio, ETE, Efluente Hospitalar, Rio, Laguna	13, 19, 21, 25, 27, 31, 32; 33, 34, 35, 36, 37, 38,39
Meticilina	<i>mecA, femA, msrA</i>	Lago	31
Macrolídeos	<i>ermA, ermB, ermC, ermF</i>	Lago, Arroio, ETE, ETA, Rio	13,21, 25,31,32
Aminoglicosídeos	<i>ant(4)-Ia, aac(6)-aph(2''), aph3'-IIIa</i>	Lago	31
Quinolonas	<i>qnrS, aac(6)-Ib-cr, qnrB, aac(69)-Ib-cr, gyrA</i>	Arroio, Efluente Hospital, ETE, ETA Rio	13, 25,32, 35,38
Polimixinas	<i>mcr-3, mcr-4, mcr-9, mcr-1</i>	Rio, ETE	27
Tetraciclina	<i>tetB, tetA, tetC, tetM, tetW</i>	ETE, ETA, Rio, Laguna, Rio	25,32,33

(**ARGs**) Genes de Resistência a Antibimicrobianos; (**ETA**) Estação de Tratamento de Água; (**ETE**) Estação de Tratamento de Esgoto; (**ETEI**) Estação de Tratamento de Efluentes Industriais. ETE e ETEI referem-se as localidades em que as amostras foram coletadas para avaliação.

Discussão

Embora nos últimos anos tenha ocorrido um acréscimo nos estudos sobre a presença de antimicrobianos e genes de resistência em efluentes, as pesquisas na América do Sul, em especial no Brasil, ainda são poucas quando comparadas a países da Ásia e Europa⁽⁴⁰⁾.

Os antimicrobianos desempenham um papel de extrema importância na sociedade, sendo empregados no tratamento de infecções em seres humanos e animais, no entanto, o uso inadequado dessas substâncias resulta em sua disseminação para diversos ambientes, incluindo sistemas de esgoto e águas superficiais. A resistência antimicrobiana representa uma ameaça significativa à saúde, uma vez que abrange uma ampla variedade de agentes infecciosos^(41,42).

Neste trabalho analisamos dados na literatura sobre antimicrobianos presentes em diferentes tipos de efluentes no Brasil. Observou-se a partir destes estudos a presença de antimicrobianos das classes dos β -lactâmicos, Tetraciclinas, Macrolídeos, Fluoroquinolonas, Quinolonas, Sulfonamidas, Lincosamidas, Nitroimidazólicos, assim como também descritos nos estudos de Mutuku et al (2022) e Huang (2020). Os antimicrobianos com maior frequência reportados pertencem às classes das Fluoroquinolonas, Sulfonamidas e Macrolídeos^(43, 44). Os antimicrobianos dessa classe são de amplo espectro agindo em bactérias Gram-negativas e Gram-positivas, recomendado frequentemente no tratamento de infecções urinárias, e também utilizado em infecções gastrointestinais e do trato respiratório inferior^(45, 46, 47).

Dentre os principais antimicrobianos encontrados, a Ciprofloxacina foi detectada em corpos hídricos como, rios, arroio, afluentes, esgoto e em estação de tratamento de esgoto, demonstrando grande distribuição em diferentes corpos de água. O que corroborou com estudos realizados na Croácia e nos Estados Unidos, onde foi detectado em estação de tratamento de esgoto^(48, 49).

O sulfametoxazol, classificado como um antimicrobiano de amplo espectro, e pertencente à classe das sulfonamidas, foi detectado em efluentes bruto e tratado, estando presente principalmente em rios, reforçando as pesquisas já realizadas na Itália⁽⁵⁰⁾ e na França⁽⁵¹⁾. Esse antimicrobiano é comumente utilizado no tratamento de infecções do trato urinário, casos de otite e alergias, e amplamente empregado para tratar complicações resultantes de alergias.

Entre o grupo dos β -lactâmicos, foram detectados as cefalosporinas presentes em rio. As cefalosporinas apresentam uma ampla aplicação no tratamento de diversas infecções

bacterianas, abrangendo desde infecções do trato urinário, passando por infecções de pele e tecidos moles, até infecções do trato gastrointestinal, entre outras ⁽⁵²⁾. Sendo classificados em cinco gerações distintas, cada geração apresenta características específicas, abrangendo o espectro de atividade e a resistência a enzimas beta-lactamases, as quais desempenham um papel importante na resistência bacteriana a esses antibióticos⁽⁵³⁾. Com isso, uma vez detectadas, as cefalosporinas tornam-se um importante indicador de genes de resistência em corpos hídricos, já que as distintas formulações farmacológicas podem culminar para a seleção de microrganismos mais resistentes.

Outro antimicrobiano encontrado foi a azitromicina. Pertencente a classe dos macrolídeos, a azitromicina esteve relacionada a amostras brutas de rio e amostras tratadas de efluentes em estações de tratamento de esgoto. A azitromicina também esteve presente em amostras de efluentes na Croácia ⁽⁵⁵⁾ e na Holanda ⁽⁵⁶⁾. Sua ação é especialmente eficaz no tratamento de infecções respiratórias, como pneumonias, bronquites e sinusites. Também é conhecida por sua capacidade de combater diversos tipos de bactérias causadoras dessas infecções, frequentemente prescrita por sua conveniência de administração, geralmente em ciclos curtos de tratamento, tornando-se uma opção prática e eficiente para muitos casos de problemas respiratórios ⁽⁵⁴⁾.

Além disso, devemos também destacar o aumento da prescrição da azitromicina durante a pandemia de COVID-19. Sua inclusão nesses protocolos se deve à associação dos macrolídeos com o mecanismo regulatório da resposta inflamatória e à atividade imunomoduladora. Neste contexto, Mirzaie et al. (2022) repetiu um estudo realizado em 2017 antes da pandemia, no qual foram analisados efluentes em Bushehr no Golfo Pérsico. No estudo atual realizado no período de 2020 e 2021, durante a pandemia de COVID-19 foi constatado o aumento da presença de azitromicina nos efluentes ⁽⁵⁷⁾. O que demonstra, fortemente, como a presença desses antimicrobianos em corpos hídricos pode estar correlacionada aos microrganismos circulantes no ambiente e a incidência das enfermidades que eles provocam.

Dessa forma, a contaminação dos efluentes por antimicrobianos gera uma crescente preocupação tanto na área da saúde pública quanto na ambiental devido sua relação com a presença de genes de resistência. O uso disseminado de antimicrobianos em diversas esferas, incluindo medicina humana, medicina veterinária e agrícola, tem levado à liberação desses compostos e seus metabólitos no meio ambiente, principalmente através dos sistemas de tratamento de esgoto e outras fontes de efluentes ^(58, 59).

Na literatura, encontramos informações sobre a presença de genes de resistência presentes em efluentes de estação de tratamento ao redor do mundo. Wang et al. (2020) em seu trabalho destaca a detecção de genes que codificam resistência a β -lactâmicos (*bla*_{CTXM}, *bla*_{TEM}, *bla*_{OXA-A}, *bla*_{SHV}, *mecA*), quinolonas (*qnrS*, *qnrC*, *qnrD*), sulfonamidas (*sul1*, *sul2*, *dhfr1*), tetraciclinas (*tetA*, *tetB*, *tetE*, *tetG*, *tetH*, *tetS*, *tetT*, *tetX*), macrolídeos (*ereA*, *ermB*, *ermC*, *erm43*). No entanto, com maior frequência estão presentes os genes, *bla*_{CTXM}, *bla*_{TEM}, *sul1*, *sul2*, *tetO*, *tetQ*, *tetW* e *ermB*^(60, 61).

A resistência antimicrobiana aos β -lactâmicos é um problema sério e crescente em todo o mundo. Os β -lactâmicos são uma importante classe de antimicrobianos que inclui penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e monobactâmicos⁽⁶²⁾. Eles atuam inibindo a síntese da parede celular bacteriana, levando à morte das bactérias sensíveis.

No entanto, ao longo do tempo, algumas bactérias têm desenvolvido fenômeno de resistência para evitar os efeitos dos β -lactâmicos. Um dos principais mecanismos é a produção de enzimas chamadas beta-lactamases, que destroem a estrutura do anel betalactâmico, tornando o antibiótico inativo. Além disso, algumas bactérias podem alterar seus próprios alvos dentro da célula para reduzir a ação dos β -lactâmicos^(63, 64).

A resistência aos β -lactâmicos é um grande desafio para a saúde pública, pois pode levar a uma maior tolerância a esse composto, aumento da morbidade e mortalidade, além de aumentar os custos de saúde⁽⁶⁵⁾. Algumas bactérias resistentes aos β -lactâmicos incluem *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), *Enterococcus* sp. resistente à vancomicina (VRE) e algumas cepas de bactérias Gram-negativas, como *Escherichia coli* resistente a carbapenêmicos (CRE) e *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenêmicos (KpCR)^(66, 67, 68).

Neste contexto, é oportuno destacar que a *E. coli* é uma bactéria comum encontrada no trato gastrointestinal de seres humanos e animais de sangue quente. Sua presença na água pode ser um indicador de contaminação fecal e, possivelmente, da existência de outros microrganismos patogênicos associados a doenças transmitidas pela água. Por isso, uma análise da suscetibilidade da *E. coli* é fundamental para avaliar a qualidade microbiológica da água e a presença potencial de riscos à saúde pública⁽⁶⁹⁾.

Os problemas provenientes da presença de resíduos antimicrobianos e genes de resistência em corpos de água abrangem diferentes esferas, interligando seres humanos, animais e meio ambiente, transformando isso em um problema de saúde pública. Os corpos de água atuam não são apenas reservatórios para antimicrobianos e genes de resistência, mas também auxiliam na sua dispersão no ambiente. Outro aspecto que é necessário ressaltar é

mudança no microbioma deste ambiente trazidos por estes resíduos, uma vez que resíduos de antimicrobianos podem agir diante da fauna aquática, além da pressão seletiva que poderá ser causa diante desta exposição. Todas essas mudanças podem ter um impacto significativo, potencialmente levando a mudanças nos ciclos biogeoquímicos que sustentam a saúde de nossos ecossistemas.^(70, 71).

Certos antimicrobianos, devido à sua resistência à degradação, podem acumular-se nos tecidos adiposos dos animais e, posteriormente, serem introduzidos na cadeia alimentar. As fezes desses animais, que contêm essas substâncias, são usadas como fertilizantes na agricultura, elevando o risco de contaminação em produtos vegetais e, conseqüentemente, afetando a saúde humana.^(72, 73, 74).

Além disso, o monitoramento dos genes de resistência antimicrobiana e dos antimicrobianos nos efluentes é de suma importância, tendo em vista diversas razões relacionadas à saúde pública e à preservação do meio ambiente, para isso o Brasil apresenta órgãos que auxiliam na regulamentação como Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Águas e Saneamento Básico (ANA) e o próprio Ministério do Meio Ambiente.

De acordo com esse estudo, é notável a importância de conduzir mais pesquisas direcionadas à investigação da presença de antimicrobianos e genes de resistência nos efluentes. Mesmo sendo considerado um país em desenvolvimento, o Brasil apresenta um alto consumo de produtos farmacêuticos, cujo descarte acaba por contaminar os efluentes, resultando em múltiplos problemas de saúde pública, com destaque para a resistência antimicrobiana, a qual prejudica seres humanos e animais.

Sendo assim, é fundamental análises como esta, em que são verificados estudos que investigam a extensão desse problema no Brasil, e que podem direcionar o planejamento de medidas efetivas de gestão e tratamento adequado dos efluentes para reduzir o impacto negativo na saúde pública. Além disso, é imperativo promover a conscientização sobre o uso responsável de antimicrobianos, bem como uma maior vigilância referente a sua utilização.

Conclusão

A resistência aos antimicrobianos é uma questão de extrema importância para a sociedade, representando um grave problema de saúde pública que afeta não apenas seres humanos, mas também animais e o meio ambiente. Nos últimos anos, têm sido realizadas

pesquisas sobre a ocorrência de antimicrobianos nos efluentes, bem como a presença de genes de resistência nesses ambientes.

No entanto, é relevante ressaltar que a maior parte desses estudos tem se concentrado na Ásia e na Europa. Portanto, é de extrema importância a garantia de dados referentes à realidade brasileira, tornando-se essencial a realização de um amplo monitoramento desses contaminantes para subsidiar o estabelecimento de indicadores monitorados.

Apesar das informações transmitidas em outros países serem relevantes, é fundamental que sejam realizados estudos locais para obter dados específicos que possam ser utilizados na construção de políticas públicas que buscam a minimização da exposição destes composto no ambiente.

A obtenção de dados concretos sobre a presença de antimicrobianos nos efluentes brasileiros e a identificação de genes de resistência permitirão um melhor entendimento da situação no país diante desta temática. Com base nessas informações, as autoridades de saúde devem adotar medidas para proteger a saúde da população, controlar a disseminação de microrganismos resistentes e preservar o meio ambiente.

Investir em estudos locais e monitoramento constante é essencial para combater esse problema crescente e evitar consequências mais graves no futuro. A conscientização sobre a resistência aos antimicrobianos e a ação proativa são fundamentais para garantir um futuro mais saudável para todos. Somente com esforços conjuntos e políticas efetivas será possível enfrentar esse desafio e garantir a eficácia dos tratamentos médicos, protegendo a saúde pública e o meio ambiente.

Referências

1. Giono-Cerezo S, Santos-Preciado JI, Morfín-Otero MR, Torres-López FJ; Alcántar-Curiel MD. Resistencia antimicrobiana. Importancia y esfuerzos por contenerla. *Gac M Xico* [Internet]. 19 fev 2020 [citado 5 ago 2023];156(2). Disponível em: <https://doi.org/10.24875/gmm.20005624>.
2. Canadian Antimicrobial Resistance Surveillance System (CARSS) Report 2022 [Internet]. Public Health Agency of Canada (PHAC); 2022 [citado 5 ago 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.58333/e241022>.
3. Tan, SY; Tatsumura, Y. Alexander Fleming (1881–1955): Discoverer of penicillin. *Singap Med J* [Internet]. Jul 2015 [citado 5 ago 2023];56(07):366-367. Disponível em: <https://doi.org/10.11622/smedj.2015105>.
4. Böger B, Surek M, Vilhena RO, Fachi MM, Junkert AM, Santos JMMF, et al. Occurrence of antibiotics and antibiotic resistant bacteria in subtropical urban rivers in Brazil. *J Hazard Mater* [Internet]. Jan 2021 [citado 5 ago 2023];402:123448. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.123448>.
5. Stella AE, Oliveira AF, Moreira CN, Viali, KG. Uso de antimicrobianos na suinocultura: indicações e restrições. *Vet Zootec* [Internet]. 25 nov 2020 [citado 5 ago 2023];27:1-14. Disponível em: <https://doi.org/10.35172/rvz.2020.v27.492>.
6. Food and Agriculture Organization of the United Nations [Internet]. Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação: A resistência antimicrobiana pode afetar a vida e o bem-estar de milhões de pessoas; 18 nov 2020 [citado 5 ago 2023]. Disponível em: <https://www.fao.org/brasil/noticias/detail-events/pt/c/1332693/>.
7. Brasil, Ministério da Saúde. Plano de ação nacional de prevenção e controle da resistência aos antimicrobianos no âmbito da saúde única 2018-2022 (PAN-BR). Brasília: Editora MS; 2019.
8. World Health Organization (WHO). Antimicrobial resistance; 17 nov 2021 [citado 5 ago 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.
9. van Duin D, Paterson DL. Multidrug-Resistant Bacteria in the Community. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. Dez 2020 [citado 5 ago 2023];34(4):709-722. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2020.08.002>.
10. Vermelho AB, Pereira A, Coelho R, Souto Padron, T. *Práticas de Microbiologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2019.
11. Gupta PD, Birdi TJ. Development of botanicals to combat antibiotic resistance. *J Ayurveda Integr Med* [Internet]. Out 2017 [citado 5 ago 2023];8(4):266-275. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaim.2017.05.004>.
12. Musoke D, Namata C, Lubega GB, Niyongabo F, Gonza J, Chidziwisano K, et al. The role of Environmental Health in preventing antimicrobial resistance in low- and middle-income countries. *Environ Health Prev Med* [Internet]. 5 out 2021 [citado 5 ago 2023];26(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12199-021-01023-2>

13. Arsand JB, HoffRB, Jank L, BussamaraR, Dallegrave, A, Bento FM, et al. Presence of antibiotic resistance genes and its association with antibiotic occurrence in Dilúvio River in southern Brazil. *Sci Total Environ* [Internet]. Out 2020 [citado 5 ago 2023];738:139781. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.139781>.
14. Branco NMC, Pereira UM, Ferreira RG, Spisso BF, Albert AL, Romão CMCPA, et al. Ocorrência de antimicrobianos em águas superficiais e residuais do Município do Rio de Janeiro: uma questão de vulnerabilidade ambiental e de saúde pública. *Res SocDev* [Internet]. 15 ago 2021 [citado 5 ago 2023];10(10):e415101019000. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i10.19000>.
15. KumarM, Jaiswal S, Sodhi KK, Shree P, Singh DK, AgrawalPK, et al. Antibiotics bioremediation: Perspectives on its ecotoxicity and resistance. *Environ Int* [Internet]. Mar 2019 [citado 5 ago 2023];124:448-461. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.12.065>.
16. Zheng D, Yin G, Liu M, Chen C, Jiang Y, Hou L, et al. A systematic review of antibiotics and antibiotic resistance genes in estuarine and coastal environments. *Sci Total Environ* [Internet]. Jul 2021 [citado 5 ago 2023];777:146009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146009>.
17. Teixeira Rodrigues RF, Charles MR, Martins Alves R. Análise da concentração de Covid-19 em efluentes na região metropolitana do Rio de Janeiro como ferramenta de gestão de saneamento e saúde. In: III Simpósio Nacional De Gestão E Engenharia Urbana [SINGEURB 2021] [Internet]; 24-26 nov 2021; Maceió, Brasil. [local desconhecido]: Antac; 2021 [citado 5 ago 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.46421/singeurb.v3i00.1065>.
18. Sousa ARV, Silva LDC, de Curcio JS; Delleon H, Anunciação CE, Furlaneto SMSI, et al. Detecção de SARS-COV-2 em águas residuárias como ferramenta de predição de infectados de uma capital da região centro-oeste do Brasil. *Braz J InfectDis* [Internet]. Jan 2022 [citado 5 ago 2023];26:102024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.102024>.
19. LeiteB; Chaves MA, NunesAAT, Jank L; CorçãoG. Antibiotic resistance in surface waters from a coastal lagoon of Southern Brazil under the impact of anthropogenic activities. *Ambient AguaInterdiscip J ApplSci* [Internet]. 24 set 2019 [citado 6 ago 2023];14(5):1. Disponível em: <https://doi.org/10.4136/ambi-agua.2379>.
20. do Nascimento, APA. Poluentes emergentes e seus possíveis impactos na disseminação da resistência aos antimicrobianos em efluentes de indústria farmacêutica [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2022.
21. de Souza, ZN, de Moura DF, Campos LADA, Córdula, CR, Cavalcanti IMF. Antibiotic resistance profiles on pathogenic bacteria in the Brazilian environments. *Arch Microbiol* [Internet]. 12 abr 2023 [citado 6 ago 2023];205(5). Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00203-023-03524-w>.
22. Fernandes, KCB. Poluentes químicos e biológicos em ambientes aquáticos e seus impactos na estrutura e no resistoma móvel de comunidades microbianas [Tese de doutorado]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2019.

23. da Cunha CCRF, Freitas MG, Rodrigues DADS, de BarrosALC, Ribeiro MC, Sanson AL, et al. Low-temperature partitioning extraction followed by liquid chromatography tandem mass spectrometry determination of multiclass antibiotics in solid and soluble wastewater fractions. *J Chromatogr A* [Internet]. Ago 2021 [citado 6 ago 2023];1650:462256. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2021.462256>.
24. Bisognin RP, Wolff DB, CarissimiE, PrestesOD, ZanellaR. Occurrence and fate of pharmaceuticals in effluent and sludge from a wastewater treatment plant in Brazil. *EnvironTechnol* [Internet]. 17 dez 2019 [citado 6 ago 2023]:1-12. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/09593330.2019.1701561>.
25. Ramalho R, MezzomoLC, Machado G, Hein CDSM, Müller CZ, da Silva TCB, et al. The occurrence of antimicrobial residues and antimicrobial resistance genes in urban drinking water and sewage in Southern Brazil. *Braz J Microbiol* [Internet]. 29 jun 2022 [citado 6 ago 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s42770-022-00786-2>.
26. Bisognin RP, Wolff DB, CarissimiE, Prestes OD, Zanella R, StorckTR, et al. Potential environmental toxicity of sewage effluent with pharmaceuticals. *Ecotoxicology* [Internet]. 14 ago 2020 [citado 6 ago 2023];29(9):1315-1326. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10646-020-02264-7>.
27. Bianco K, de Farias BO, Gonçalves-Brito AS, do Nascimento APA, Magaldi M, MontenegroK, et al. Mobile resistome of microbial communities and antimicrobial residues from drinking water supply systems in Rio de Janeiro, Brazil. *Sci Rep* [Internet]. 9 nov 2022 [citado 6 ago 2023];12(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-21040-7>.
28. Gomes PCFL, Tomita IN, Santos-Neto AJ, Zaiat M. Rapid determination of 12 antibiotics and caffeine in sewage and bioreactor effluent by online column-switching liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* [Internet]. 7 out 2015 [citado 6 ago 2023];407(29):8787-8801. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00216-015-9038-y>
29. Branco NMC. Antimicrobianos como poluentes emergentes: uma abordagem crítica acerca dos aspectos jurídicos, sociais e ambientais à luz da legislação brasileira [Tese de doutorado]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2020.
30. LopesBC, Sanson AL, de Aquino SF, de Souza, CL, Chernicharo CADL, Afonso RJDCF. Behavior of pharmaceuticals in UV photoreactors fed with sewage treated by anaerobic/aerobic system. *EnvironTechnol* [Internet]. 19 jan 2017 [citado 6 ago 2023];38(21):2775-2784. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/09593330.2016.1278046>.
31. de Faria ACS, de Godoy I, Sanches AAA, Iglesias GA, Candido SL, da Paz RCR, et al. Detection of resistance genes and evaluation of water quality at zoo lakes in Brazil. *Cienc Rural* [Internet]. Maio 2016 [citado 6 ago 2023];46(5):860-866. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0103-8478cr20150827>.
32. Jia J, Gomes-Silva G, Plath M, Pereira BB, Vieira CU, Wang Z. Shifts in bacterial communities and antibiotic resistance genes in surface water and gut microbiota of guppies (*Poecilia reticulata*) in the upper Rio Uberabinha, Brazil.

- EcotoxicolEnvironSaf [Internet]. Mar 2021 [citado 6 ago 2023];211:111955. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.111955>.
33. Leite BR. Caracterização do resistoma de uma laguna costeira do sul do Brasil [Tese de Doutorado]. Porto Alegre: Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul; 2018.
 34. Zagui GS, de Andrade LN, Moreira NC, Silva TS, Machado GP, Daniri ALDC, et al. Gram-negative bacteria carrying β -lactamase encoding genes in hospital and urban wastewater in Brazil. *EnvironMonitAssess* [Internet]. 17 maio 2020 [citado 6 ago 2023];192(6). Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10661-020-08319-w>.
 35. Conte D, Palmeiro JK, Nogueira KDS, de Lima TMR, Cardoso MA, Pontarolo R, et al. Characterization of CTX-M enzymes, quinolone resistance determinants, and antimicrobial residues from hospital sewage, wastewater treatment plant, and river water. *EcotoxicolEnvironSaf* [Internet]. Fev 2017 [citado 6 ago 2023];136:62-69. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2016.10.031>.
 36. de Araujo CFM, Silva DM, Carneiro MT, Ribeiro S, Fontana-Maurell M, Alvarez P, et al. Detection of Carbapenemase Genes in Aquatic Environments in Rio de Janeiro, Brazil. *AntimicrobAgentsChemother* [Internet]. 2 maio 2016 [citado 6 ago 2023];60(7):4380-4383. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/aac.02753-15>.
 37. Alves J, Dias L, Mateus J, Marques J, Graças D, Ramos R, et al. Resistome in Lake Bolonha, Brazilian Amazon: Identification of Genes Related to Resistance to Broad-Spectrum Antibiotics. *Front Microbiol* [Internet]. 4 fev 2020 [citado 6 ago 2023];11. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00067>.
 38. Bartley PS, Domitrovic NT, Moretto VT, Santos CS, Ponce-Terashima Rafael, Mitermayer GR, et al. Antibiotic Resistance in Enterobacteriaceae from Surface Waters in Urban Brazil Highlights the Risks of Poor Sanitation. *Am J Trop Med Hyg.* [Internet]. Jun 2019 [citado 6 ago 2023]100(6):1369-1377. Disponível em: [10.4269/ajtmh.18-0726](https://doi.org/10.4269/ajtmh.18-0726)
 39. Pereira AL, de Oliveira PM, Faria-Junior C, Alves EG, Lima GRDCC, Lamounier TADC, et al. Environmental spreading of clinically relevant carbapenem-resistant gram-negative bacilli: the occurrence of blaKPC-or-NDM strains relates to local hospital activities. *BMC Microbiol* [Internet]. 4 jan 2022 [citado 6 ago 2023];22(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12866-021-02400-1>.
 40. Brack W, Culleres DB, Boxall ABA, Budzinski H, Castiglioni S, Covaci A, et al. One planet: one health. A call to support the initiative on a global science-policy body on chemicals and waste. *EnvironSciEur* [Internet]. 8 mar 2022 [citado 6 ago 2023];34(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12302-022-00602-6>.
 41. World Health Organization. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report 2022. Geneva; 2022.
 42. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019 [Internet]. [local desconhecido]: Centers for DiseaseControl and Prevention (U.S.); nov 2019 [citado 6 ago 2023]. Disponível em: <https://doi.org/10.15620/cdc:82532>.
 43. Mutuku C, GazdagZ, MeleghS. Occurrence of antibiotics and bacterial resistance genes in wastewater: resistance mechanisms and antimicrobial resistance control approaches. *World J MicrobiolBiotechnol* [Internet]. 4 jul 2022 [citado 6 ago 2023];38(9). Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11274-022-03334-0>.

44. Huang F, An Z, Moran MJ, Liu F. Recognition of typical antibiotic residues in environmental media related to groundwater in China (2009–2019). *J Hazard Mater* [Internet]. Nov 2020 [citado 6 ago 2023];399:122813. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.122813>.
45. Shariati A, Arshadi M, Khosrojerdi MA, Abedinzadeh M, Ganjalishahi M, Maleki A, et al. The resistance mechanisms of bacteria against ciprofloxacin and new approaches for enhancing the efficacy of this antibiotic. *Front Public Health* [Internet]. 21 dez 2022 [citado 6 ago 2023];10. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1025633>.
46. Afriyie DK, Adu LB, Dzradosi M, Amponsah SK, Ohene-Manu P, Manu-Ofei F. Comparative in vitro activity of ciprofloxacin and levofloxacin against isolated uropathogens in Ghana: a pilot study. *PAnAfr Med J* [Internet]. 2018 [citado 6 ago 2023];30. Disponível em: <https://doi.org/10.11604/pamj.2018.30.194.15457>.
47. Fasugba O, Gardner A, Mitchell BG, Mnatzaganian G. Ciprofloxacin resistance in community- and hospital-acquired *Escherichia coli* urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Infect Dis* [Internet]. 25 nov 2015 [citado 6 ago 2023];15(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1282-4>.
48. Senta I, Terzic S, Ahel M. Occurrence and fate of dissolved and particulate antimicrobials in municipal wastewater treatment. *Water Res* [Internet]. Fev 2013 [citado 6 ago 2023];47(2):705-714. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.watres.2012.10.041>.
49. Kulkarni P, Olson ND, Raspanti GA, Goldstein RR, Gibbs S, Sapkota A, Sapkota AR. Antibiotic Concentrations Decrease during Wastewater Treatment but Persist at Low Levels in Reclaimed Water. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 21 jun 2017 [citado 6 ago 2023];14(6):668. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijerph14060668>.
50. Patrolecco L, Rauseo J, Ademollo N, Grenni P, Cardoni M, Levantesi C, et al. Persistence of the antibiotic sulfamethoxazole in river water alone or in the co-presence of ciprofloxacin. *Sci Total Environ* [Internet]. Nov 2018 [citado 6 ago 2023];640-641:1438-1446. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.06.025>.
51. Chiffre A, Degiorgi F, Buleté A, Spinner L, Pierre-Marie B. Occurrence of pharmaceuticals in WWTP effluents and their impact in a karstic rural catchment of Eastern France. *Environ Sci Pollut Res* [Internet]. 3 out 2016 [citado 6 ago 2023];23(24):25427-25441. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11356-016-7751-5>.
52. Souza MGDC, Silva SD, de Oliveira CM, Portela ACB. Ceftriaxone: rational use by the Pediatric's department of the Santa Casa's Hospital of Belo Horizonte, MG. *Resid Pediatr* [Internet]. 2020 [citado 6 ago 2023];10(3). Disponível em: <https://doi.org/10.25060/residpediatr-2020.v10n3-103>.
53. de Arruda CJM, Siqueira VFDA, de Souza FJM, Silva JLDN, dos Santos KF, Cipriano DZ, et al. Revisão bibliográfica de antibióticos beta-lactâmicos. *Rev Saude Em Foco*. 2019;11:982-995.

54. Machado OVO, Patrocínio MCA, Medeiros MS, Bandeira TDJPG. Antimicrobianos Revisão Geral para graduandos e generalistas. Fortaleza: Editora do Centro Universitário Christus; 2019.
55. Senta I, Krizman-Matasic I, Terzic S, Ahel, M. Comprehensive determination of macrolide antibiotics, their synthesis intermediates and transformation products in wastewater effluents and ambient waters by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A* [Internet]. Ago 2017 [citado 6 ago 2023];1509:60-68. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2017.06.005>.
56. Jonkers TJH, HoutmanCJ, van Oorschot Y, Lamoree MH, HamersT. Identification of antimicrobial and glucocorticoid compounds in wastewater effluents with effect-directed analysis. *Environ Res* [Internet]. Maio 2023 [citado 6 ago 2023]:116117. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.116117>.
57. Mirzaie F, Teymori F, Shahcheragh S, Dobaradaran S, Arfaenia H, Kafaei R, et al. Occurrence and distribution of azithromycin in wastewater treatment plants, seawater, and sediments of the northern part of the Persian Gulf around Bushehr port: A comparison with Pre-COVID 19 pandemic. *Chemosphere* [Internet]. Ago 2022 [citado 6 ago 2023]:135996. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.135996>.
58. Hladicz A, Kittinger C, Zarfel G. Tigecycline Resistant *Klebsiella pneumoniae* Isolated from Austrian River Water. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 3 out 2017 [citado 6 ago 2023];14(10):1169. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijerph14101169>.
59. Baquero F, Martínez JL, Cantón R. Antibiotics and antibiotic resistance in water environments. *Curr Opin Biotechnol* [Internet]. Jun 2008 [citado 6 ago 2023];19(3):260-265. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2008.05.006>.
60. Wang J, ChuL, Wojnárovits L, TakácsE. Occurrence and fate of antibiotics, antibiotic resistant genes (ARGs) and antibiotic resistant bacteria (ARB) in municipal wastewater treatment plant: An overview. *Sci Total Environ* [Internet]. Nov 2020 [citado 6 ago 2023];744:140997. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140997>.
61. Pazda M, Kumirska J, Stepnowski P, Mulkiewicz E. Antibiotic resistance genes identified in wastewater treatment plant systems – A review. *Sci Total Environ* [Internet]. Dez 2019 [citado 6 ago 2023];697:134023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.134023>.
62. Fernandez-Llimos, F. Manual da associação portuguesa de farmacêuticos hospitalares sobre antimicrobianos. Coimbra: Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares; 2022. 284 p.
63. Partridge SR. Resistance mechanisms in Enterobacteriaceae. *Pathology* [Internet]. Abr 2015 [citado 6 ago 2023];47(3):276-284. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/pat.0000000000000237>.
64. Uso racional de medicamentos: Temas selecionados. Brasília, DF: Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos; 2012.

65. Leonard DA, Bonomo RA, Powers RA. Class D β -Lactamases: A Reappraisal after Five Decades. *AccChem Res* [Internet]. 31 jul 2013 [citado 6 ago 2023];46(11):2407-2415. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ar300327a>
66. Waness A. Revisiting methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *J Glob Infect Dis* [Internet]. 2010 [citado 6 ago 2023];2(1):49. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/0974-777x.59251>.
67. Zhu Y, Huang WE, Yang Q. Clinical Perspective of Antimicrobial Resistance in Bacteria. *Infect Drug Resist* [Internet]. Mar 2022 [citado 6 ago 2023];Volume 15:735-746. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/idr.s345574>
68. Han Y, Wen X, Zhao W, Cao X, Wen J, Wang J, et al. Epidemiological characteristics and molecular evolution mechanisms of carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Front Microbiol* [Internet]. 12 set 2022 [citado 6 ago 2023];13. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1003783>.
69. Apêndice D Significado Ambiental e Sanitário das Variáveis de Qualidade 1 Significado ambiental e sanitário das variáveis de qualidade das águas 1.1 Variáveis Físicas 1.1.1 Cor [Internet]. Available from: <https://cetesb.sp.gov.br/wp-content/uploads/sites/12/2013/11/Apendice-D-Significado-Ambiental-e-Sanitario-das-Variaveis-de-Qualidade.pdf>.
70. Sánchez-Baena AM, Caicedo-Bejarano LD, Chávez-Vivas M. Structure of Bacterial Community with Resistance to Antibiotics in Aquatic Environments. A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 27 fev 2021 [citado 6 ago 2023];18(5):2348. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijerph18052348>.
71. Fouz N, Pangesti KNA, Yasir M, Al-Malki AL, Azhar EI, Hill-Cawthorne GA, et al. The Contribution of Wastewater to the Transmission of Antimicrobial Resistance in the Environment: Implications of Mass Gathering Settings. *Trop Med Infect Dis* [Internet]. 25 fev 2020 [citado 6 ago 2023];5(1):33. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/tropicalmed5010033>.
72. Guo C, Wang M, Xiao H, Huai BB, Wang F, Pan G, et al. Development of a modified QuEChERS method for the determination of veterinary antibiotics in swine manure by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B* [Internet]. Ago 2016 [citado 6 ago 2023];1027:110-118. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2016.05.034>.
73. Zhou L, Ying G, Liu S, Zhang RQ, Lai HJ, Chen , et al. Excretion masses and environmental occurrence of antibiotics in typical swine and dairy cattle farms in China. *Sci Total Environ* [Internet]. Fev 2013 [citado 6 ago 2023];444:183-195. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.11.087>.
74. Magalhães MM, Kummrow F, Duarte CG. Quais as opções para reduzir a presença de fármacos no meio ambiente? In: LIGUORI, C.; LEVY, D. R. (org.). *Temas contemporâneos de meio ambiente: direito e pesquisa*. Vol. 3. São Paulo: Liber Arts, 2021. p. 185–200.

4 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

De acordo com os resultados deste estudo, pode-se concluir que:

- Foram detectados em corpos de água brasileiros antimicrobianos das classes dos β -lactâmicos, Tetraciclina, Macrolídeos, Fluoroquinolonas, Quinolonas, Sulfonamidas, Lincosamidas, Nitroimidazólicos;
- Entre os antimicrobianos a maior prevalência foi da Ciprofloxacina, Sulfametoxazol e Azitromicina;
- A presença desses antimicrobianos em corpos hídricos está correlacionada aos microrganismos circulantes no ambiente e a incidência das enfermidades que eles provocam, conforme foi constatado na detecção de azitromicina e a sua relação ao COVID-19;
- Os genes de resistências em corpos de água identificados foram *sul1*, *sul2*, *sul3*, *ampC*, *blaPSE-I*, *blaZ*, *blaCTX-M* (grupos 1, 2, 8 e 9), *blaTEM*, *blaCTX*, *blaSHV*, *blaSHV-2*, *blaKPC*, *blaGES*, *blaGES-1*, *blaGES-5*, *blaGES-7*, *blaGES-16*, *blaAIM*, *blaGIM*, *blaIMP*, *blaVIM*, *blaVIM-2*, *blaTEM-1*, *blaNDM*, *blaNDM-1*, *blaOXA-48*, *blaOXA-48-like*, *blaIMP-4*, *mecA*, *femA*, *msrA*, *ermA*, *ermB*, *ermC*, *ermF*, *ant(4')-Ia*, *aac(6')-aph(2'')*, *aph(3')-IIIa*, *aac(6')-Ib-cr*, *aac(69)-Ib-cr*, *qnrS*, *qnrB*, *gyrA*, *mcr-1*, *mcr-3*, *mcr-4*, *mcr-9*, *tetA*, *tetB*, *tetC*, *tetM*, *tetW*;
- A maior frequência de genes de resistência encontrado são correspondentes aos β -lactâmicos do tipo *bla*;
- São necessários mais estudos para estabelecer um melhor panorama a respeito dos antimicrobianos e genes de resistência presentes nos efluentes do Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Tan SY, Tatsumura Y. Alexander Fleming (1881–1955): Discoverer of penicillin. *Singapore Medical Journal* [Internet]. 2015 Jul;56(07):366–7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4520913/> DOI: 10.11622/smedj.2015105
2. Alane Beatriz Vermelho, Pereira A, Coelho R, Thaïs Souto-Padrón. *Práticas de Microbiologia*. 2019.
3. WHO - World Health Organization. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report: 2022. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2022.
4. Gupta PD, Birdi TJ. Development of botanicals to combat antibiotic resistance. *J Ayurveda Integr Med*. 2017 Oct;8(4):266–75. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaim.2017.05.004>.
5. Ministério da Saúde - MS (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Plano de ação nacional de prevenção e controle da resistência aos antimicrobianos, no âmbito da agropecuária. Brasília: Ministério da Saúde; 2019
6. WHO - World Health Organization. Antimicrobial resistance. WHO; 2019. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/antimicrobial-resistance>.
7. Böger B, Surek M, Vilhena RD, Fachi MM, Junkert AM, Santos JM, Domingos EL, Cobre AD, Momade DR, Pontarolo R. Occurrence of antibiotics and antibiotic resistant bacteria in subtropical urban rivers in Brazil. *J Hazard Mater*. 2021;402:123448. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.123448>.
8. Stella AE, Oliveira AF de, Moreira CN, Viali KG. Uso de Antimicrobianos na suinocultura: indicações e restrições. *Vet. Zoot*. 2020 Nov 25;27:1–14.
9. FAO - Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação. A resistência antimicrobiana pode afetar a vida e o bem-estar de milhões de pessoas. 2020. Disponível em: <https://www.fao.org/brasil/noticias/detail-events/pt/c/1332693>.
10. Musoke D, Namata C, Lubega GB, Niyongabo F, Gonza J, Chidziwisano K, et al. The role of Environmental Health in preventing antimicrobial resistance in low- and middle-income countries. *Environ Health Prev Med*. 2021 Oct 5;26(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12199-021-01023-2>.
11. Arsand JB, Hoff RB, Jank L, Bussamara R, Dallegrave A, Bento FM et al. Presence of antibiotic resistance genes and its association with antibiotic occurrence in Dilúvio River in southern Brazil. *Sci Total Environ*. 2020 Oct 10;738:139781. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.139781> 0048-9697.

12. Branco NMC, Pereira MU, Ferreira RG, Spisso BF, Albert ALM, Romão CMCPA. Ocorrência de antimicrobianos em águas superficiais e residuais do Município do Rio de Janeiro: uma questão de vulnerabilidade ambiental e de saúde pública. *Res Soc Develop*. 2021 Aug 15;10(10):e415101019000.
13. Kumar M, Jaiswal S, Sodhi KK, Shree P, Singh DK, Agrawal PK, et al. Antibiotics bioremediation: perspectives on its ecotoxicity and resistance. *Environ Int*. 2019 Mar 1;124:448–61. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.12.065>
14. Zheng D, Yin G, Liu M, Chen C, Jiang Y, Hou L, et al. A systematic review of antibiotics and antibiotic resistance genes in estuarine and coastal environments. *Sci Total Environ*. 2021 Jul;777:146009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146009>.
15. Rodrigues RFT, Charles MR, Alves RM. Análise da concentração de Covid-19 em efluentes na região metropolitana do Rio de Janeiro como ferramenta de gestão de saneamento e saúde. *Simpósio Nacional de Gestão e Engenharia Urbana*. 2021;3:209–17. Disponível em: <https://eventos.antac.org.br/index.php/singeurb/article/view/1065/1597>.
16. Sousa ARV, Silva LDC, Curcio JS, Delleon H, Anunciação CE, Furlaneto SMSI, et al. Detecção de SARS-COV-2 em águas residuárias como ferramenta de predição de infectados de uma capital da região centro-oeste do Brasil. *Braz J InfecDis*. 2022 Jan;26:102024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.102024>.
17. Da Costa ALP, Silva Junior ACS. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. *Estação Cient*. 2017 Aug 23;7(2):45. Disponível em: <https://doi.org/10.18468/estcien.2017v7n2.p45-57>.
18. Nossa capa: Alexander Fleming e a descoberta da penicilina. *J Bras Patol Med Lab*. V:45; 5.2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpml/a/jY6NfbwqjkmQTbCdFBRbp4M/?format=pdf&lang=pt>.
19. Biblioteca Virtual em Saúde Ministério da Saúde. Uso de antibióticos – orientações. 2009. Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/uso-correto-de-antibioticos>.
20. Freitas Souza J, Rodrigues Dias F, de Oliveira Alvim HG. Resistência Bacteriana Aos Antibióticos. *Rev JRG Estud Acad*. 2022;5(10):281-93. Disponível em: <https://doi.org/10.5281/zenodo.6788157%20>.
21. Vieira D, Alves G, Lailson Guilherme Pacheco, Maria, Claro J, Manchester T. Antibióticos através da abordagem do mecanismo de resistência bacteriana. *Cien Atual – RevCientMultidiscCentro Universitário São José* [Internet]. 2018;12(2). Disponível em: <https://revista.saojose.br/index.php/cafsj/article/view/240>
22. WALSH, C. *Antibiotics: Actions, Origins, Resistance*, ASM Press: Washington;2003.
23. Irfan M, Almotiri A, AlZeyadi ZA. Antimicrobial Resistance and Its Drivers—A Review. *Antibiotics* [Internet]. 2022 Oct 1;11(10):1362. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antibiotics11101362>

24. Kalkreuter E, Pan G, Cepeda AJ, Shen B. Targeting Bacterial Genomes for Natural Product Discovery. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2020 Jan;41(1):13–26. . Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.11.002>
25. Oliveira RX de, Silva CH, Cupertino M do C, Silva EF da, Silva MC da, Miguel PSB, et al. O uso de antimicrobianos na Atenção Primária à Saúde. *Braz J Health Rev*.2021;4(1):3048–56. Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n1-242>.
26. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States. Antibiotic resistance threats in the United States [Internet]. 2019. Disponível em: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf>.
27. Van Duin D, Paterson DL. Multidrug-Resistant Bacteria in the Community. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2020 Dec;34(4):709–22. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2020.08.002>.
28. World Health Organization. Antimicrobial resistance [Internet]. Who.int. World Health Organization: WHO; 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.
29. DeLeo FR, Otto M, Kreiswirth BN, Chambers HF. Community-associated meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *The Lancet*. 2010 May;375(9725):1557–68. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61999-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61999-1).
30. Frieri M, Kumar K, Boutin A. Antibiotic resistance. *Journal of Infection and Public Health* [Internet]. 2017 Jul;10(4):369–78. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2016.08.007>.
31. Doi Y. Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections. *Clin Infect Dis* [Internet]. 13 nov 2019;69(Supplement_7):S565—S575. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz830>
32. PAHO/WHO - Pan American Health Organization [Internet]. OMS publica lista de bactérias para as quais se necessitam novos antibióticos urgentemente - OPAS/OMS - Organização Pan-Americana da Saúde. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/27-2-2017-oms-publica-lista-bacterias-para-quais-se-necessitam-novos-antibioticos>
33. Danner MC, Robertson A, Behrends V, Reiss J. Antibiotic pollution in surface fresh waters: Occurrence and effects. *Science of The Total Environment*. 2019 May;664:793–804. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.01.406> 0048-9697.
34. Gillings MR, Stokes HW. Are humans increasing bacterial evolvability? *Trends Ecol Amp Evol* [Internet]. Jun 2012;27(6):346-52. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tree.2012.02.006>
35. PAHO/WHO - Pan American Health Organization [Internet]. Resistência antimicrobiana. OPAS/OMS Organização Pan-Americana da Saúde. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/resistencia-antimicrobiana>
36. Reis EO, Foureaux AFS, Rodrigues JS, Moreira VR, Lebron YAR, Santos LVS, et al. Occurrence, removal and seasonal variation of pharmaceuticals in Brazilian drinking

- water treatment plants. *Environmental Pollution*. 2019 Jul;250:773–81. Disponível em: <http://10.1016/j.envpol.2019.04.102>.
37. Bisognin RP, Wolff DB, Carissimi E, Prestes OD, Zanella R, Storck TR, et al. Potential environmental toxicity of sewage effluent with pharmaceuticals. *Ecotoxicology*. 2020 Aug 14;29(9):1315–26. Disponível em: [10.1007/s10646-020-02264-7](https://doi.org/10.1007/s10646-020-02264-7).
 38. Soares AFS, Nunes BCR, Costa FCR, Silva LF de M, Souza LPS e. Potencialidades da epidemiologia baseada em esgoto nas ações da Atenção Primária à Saúde em tempos de pandemia pela COVID-19. *JMPHC - J Manag & Primary Health Care* [Internet]. 2020 Jul 25; 12:1–10. Disponível em: <https://doi.org/10.14295/jmphc.v12.1004>.
 39. CDC. National Wastewater Surveillance System [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2023. Disponível em: https://www.cdc.gov/nwss/wastewater-surveillance.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fnwss%2Fwastewater-surveillance%2Findex.html.
 40. Prado T, Fumian TM, Mannarino CF, Resende PC, Motta FC, Eppinghaus ALF, et al. Wastewater-based epidemiology as a useful tool to track SARS-CoV-2 and support public health policies at municipal level in Brazil. *Water Research* [Internet]. 2021; 191:116810. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.watres.2021.116810>.
 41. De Freitas Bueno R, Claro ICM, Augusto MR, Duran AFA, Camillo L de MB, Cabral AD, et al. Wastewater-based epidemiology: A Brazilian SARS-COV-2 surveillance experience. *Journal of Environmental Chemical Engineering* [Internet]. 2022 Oct 1;10(5):108298. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jece.2022.108298>
 42. Leroy-Freitas D, Machado EC, Torres-Franco AF, Dias MF, Leal CD, Araújo JC. Exploring the microbiome, antibiotic resistance genes, mobile genetic element, and potential resistant pathogens in municipal wastewater treatment plants in Brazil. *The Science of the Total Environment* [Internet]. 2022 Oct 10; 842:156773. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.156773>

**ANEXO A – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA CADERNOS DE SAÚDE
PÚBLICA**



INSTRUÇÃO PARA AUTORES

Forma e preparação de manuscritos

Cadernos de Saúde Pública (CSP) publica artigos originais com elevado mérito científico que contribuem com o estudo da saúde pública em geral e disciplinas afins. Desde janeiro de 2016, a revista adota apenas a versão on-line, em sistema de publicação continuada de artigos em periódicos indexados na base SciELO. Recomendamos aos autores a leitura atenta das instruções antes de submeterem seus artigos a CSP.

Como o resumo do artigo alcança maior visibilidade e distribuição do que o artigo em si, indicamos a leitura atenta da recomendação específica para sua elaboração. ([leia mais](#)).

1. CSP aceita trabalhos para as seguintes seções:

1.1. Perspectivas: análises de temas conjunturais, de interesse imediato, de importância para a Saúde Coletiva (máximo de 2.200 palavras);

1.2. Debate: análise de temas relevantes do campo da Saúde Coletiva, que é acompanhado por comentários críticos assinados por autores a convite das Editoras, seguida de resposta do autor do artigo principal (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações);

1.3. Espaço Temático: seção destinada à publicação de 3 a 4 artigos versando sobre tema comum, relevante para a Saúde Coletiva. Os interessados em submeter trabalhos para essa Seção devem consultar as Editoras;

1.4. Revisão: revisão crítica da literatura sobre temas pertinentes à Saúde Coletiva, máximo de 8.000 palavras e 5 ilustrações. Toda revisão sistemática deverá ter seu protocolo publicado ou registrado em uma base de registro de revisões sistemáticas como por exemplo o

PROSPERO; as revisões sistemáticas deverão ser submetidas em inglês ([leia mais](#)) ([Editorial 37\(4\)](#));

1.5. Ensaio: texto original que desenvolve um argumento sobre temática bem delimitada, podendo ter até 8.000 palavras ([leia mais](#));

1.6. Questões Metodológicas: artigos cujo foco é a discussão, comparação ou avaliação de aspectos metodológicos importantes para o campo, seja na área de desenho de estudos, análise de dados ou métodos qualitativos (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações); artigos sobre instrumentos de aferição epidemiológicos devem ser submetidos para esta Seção, obedecendo preferencialmente as regras de Comunicação Breve (máximo de 2.200 palavras e 3 ilustrações);

1.7. Artigo: resultado de pesquisa de natureza empírica (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações). Dentro dos diversos tipos de estudos empíricos, apresentamos dois exemplos: artigo de pesquisa etiológica na epidemiologia ([Editorial 37\(5\)](#)) e artigo utilizando metodologia qualitativa;

1.8. Comunicação Breve: relatando resultados preliminares de pesquisa, ou ainda resultados de estudos originais que possam ser apresentados de forma sucinta (máximo de 2.200 palavras e 3 ilustrações);

1.9. Cartas: comentário a artigo publicado em fascículo anterior de CSP (máximo de 1.400 palavras);

1.10. Resenhas: Análise crítica de livro relacionado ao campo temático de CSP, publicado nos últimos dois anos (máximo de 1.400 palavras). As resenhas devem conter título e referências bibliográficas. A resenha contempla uma análise da obra no conjunto de um campo em que a mesma está situada, não se restringe a uma apresentação de seu conteúdo, quando obra única, ou de seus capítulos, quando uma obra organizada. O esforço é contribuir com a análise de limites e contribuições, por isto podem ser necessários acionamentos a autores e cenários políticos para produzir a análise, a crítica e a apresentação da obra. O foco em seus principais conceitos, categorias e análises pode ser um caminho desejável para a contribuição da resenha como uma análise crítica, leia o [Editorial 37\(10\)](#).

Obs: A política editorial de CSP é apresentada por meio dos editoriais. Recomendamos fortemente a leitura dos seguintes textos: [Editorial 29\(11\)](#), [Editorial 32\(1\)](#) e [Editorial 32\(3\)](#).

2. Normas para envio de artigos

2.1. CSP publica somente artigos inéditos e originais, e que não estejam em avaliação em nenhum outro periódico simultaneamente. Os autores devem declarar essas condições no processo de submissão. Caso seja identificada a publicação ou submissão simultânea em outro periódico o artigo será desconsiderado. A submissão simultânea de um artigo científico a mais de um periódico constitui grave falta de ética do autor.

2.2. Não há taxas para submissão e avaliação de artigos.

2.3. Serão aceitas contribuições em Português, Inglês ou Espanhol.

2.4. Notas de rodapé, de fim de página e anexos não serão aceitos.

2.5. A contagem de palavras inclui somente o corpo do texto e as referências bibliográficas, conforme item 2.12 (Passo a Passo).

2.6. Todos os autores dos artigos aceitos para publicação serão automaticamente inseridos no banco de consultores de CSP, se comprometendo, portanto, a ficar à disposição para avaliarem artigos submetidos nos temas referentes ao artigo publicado.

2.7. Serão aceitos artigos depositados em servidor de *preprint*, previamente à submissão a CSP ou durante o processo de avaliação por pares. É necessário que o autor informe o nome do servidor e o DOI atribuído ao artigo por meio de formulário específico (contatar cadernos@fiocruz.br). NÃO recomendamos a publicação em servidor de *preprint* de artigo já aprovado.

3. Publicação de ensaios clínicos

3.1. Artigos que apresentem resultados parciais ou integrais de ensaios clínicos devem obrigatoriamente ser acompanhados do número e entidade de registro do ensaio clínico.

3.2. Essa exigência está de acordo com a recomendação do Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME)/Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS)/Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre o Registro de Ensaio Clínicos a serem publicados a partir de orientações da OMS, do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) e do Workshop ICTPR.

3.3. As entidades que registram ensaios clínicos segundo os critérios do ICMJE são:

[Australian New Zealand Clinical Trials Registry \(ANZCTR\)](#)

[ClinicalTrials.gov](#)

[International Standard Randomised Controlled Trial Number \(ISRCTN\)](#)

Netherlands Trial Register (NTR)

UMIN Clinical Trials Registry (UMIN-CTR)

WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

4. Fontes de financiamento

4.1. Os autores devem declarar todas as fontes de financiamento ou suporte, institucional ou privado, para a realização do estudo.

4.2. Fornecedores de materiais ou equipamentos, gratuitos ou com descontos, também devem ser descritos como fontes de financiamento, incluindo a origem (cidade, estado e país).

4.3. No caso de estudos realizados sem recursos financeiros institucionais e/ou privados, os autores devem declarar que a pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

5. Conflito de interesses

5.1. Os autores devem informar qualquer potencial conflito de interesse, incluindo interesses políticos e/ou financeiros associados a patentes ou propriedade, provisão de materiais e/ou insumos e equipamentos utilizados no estudo pelos fabricantes.

6. Colaboradores

6.1. Devem ser especificadas quais foram as contribuições individuais de cada autor na elaboração do artigo.

6.2. Lembramos que os critérios de autoria devem basear-se nas deliberações do ICMJE, que determina o seguinte: o reconhecimento da autoria deve estar baseado em contribuição substancial relacionada aos seguintes aspectos: 1. Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados; 2. Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual; 3. Aprovação final da versão a ser publicada. 4. Ser responsável por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra. Essas quatro condições devem ser integralmente atendidas.

6.3. Todos os autores deverão informar o número de registro do ORCID no cadastro de autoria do artigo. Não serão aceitos autores sem registro.

6.4. Os autores mantêm o direito autoral da obra, concedendo à publicação CSP o direito de primeira publicação, conforme a Licença Creative Commons do tipo atribuição BY (CC-BY).

6.5. Recomendamos a leitura do Editorial 34(11) que aborda as normas e políticas quanto à autoria de artigos científicos em CSP.

7. Agradecimentos

7.1. Possíveis menções em agradecimentos incluem instituições que de alguma forma possibilitaram a realização da pesquisa e/ou pessoas que colaboraram com o estudo, mas que não preencheram os critérios de coautoria.

8.Referências

8.1. As referências devem ser numeradas de forma consecutiva de acordo com a ordem em que forem sendo citadas no texto. Devem ser identificadas por números arábicos sobrescritos (p. ex.: Silva ¹). As referências citadas somente em tabelas e figuras devem ser numeradas a partir do número da última referência citada no texto. As referências citadas deverão ser listadas ao final do artigo, em ordem numérica, seguindo as normas gerais dos Requisitos Uniformes para Manuscritos Apresentados a Periódicos Biomédicos. Não serão aceitas as referências em nota de rodapé ou fim de página

8.2. Todas as referências devem ser apresentadas de modo correto e completo. A veracidade das informações contidas na lista de referências é de responsabilidade do(s) autor(es).

8.3. No caso de usar algum software de gerenciamento de referências bibliográficas (p. ex.: EndNote), o(s) autor(es) deverá(ão) converter as referências para texto.

9. Nomenclatura

9.1. Devem ser observadas as regras de nomenclatura zoológica e botânica, assim como abreviaturas e convenções adotadas em disciplinas especializadas.

10. Ética em pesquisas envolvendo seres humanos

10.1. A publicação de artigos que trazem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos está condicionada ao cumprimento dos princípios éticos contidos na Declaração de Helsinki (1964, reformulada em 1975, 1983, 1989, 1996, 2000 e 2008), da Associação Médica Mundial.

10.2. Além disso, deve ser observado o atendimento a legislações específicas (quando houver) do país no qual a pesquisa foi realizada, informando protocolo de aprovação em Comitê de Ética quando pertinente. Essa informação deverá constituir o último parágrafo da seção Métodos do artigo.

10.3. Artigos que apresentem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos deverão conter uma clara afirmação deste cumprimento (tal afirmação deverá constituir o último parágrafo da seção Métodos do artigo).

10.4. CSP é filiado ao COPE (Committee on Publication Ethics) e adota os preceitos de integridade em pesquisa recomendados por esta organização. Informações adicionais sobre integridade em pesquisa leia Editorial 34(1) e Editorial 38(1).

10.5. O Conselho Editorial de CSP se reserva o direito de solicitar informações adicionais sobre os procedimentos éticos executados na pesquisa.