

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

Raquel Ferraz Lazzari Homrich

**AVALIAÇÃO DO PERFIL DE SUSCEPTIBILIDADE A ANTIMICROBIANOS
DE *Escherichia coli* ISOLADA EM ÁGUA SUPERFICIAL NO INTERIOR DO RIO
GRANDE DO SUL, BRASIL**

Porto Alegre

2023

Raquel Ferraz Lazzari Homrich

**AVALIAÇÃO DO PERFIL DE SUSCEPTIBILIDADE A ANTIMICROBIANOS
DE *Escherichia coli* ISOLADA EM ÁGUA SUPERFICIAL NO INTERIOR DO RIO
GRANDE DO SUL, 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
Coorientadora: Msc. Gabriela Simões de Oliveira

Porto Alegre

2023

CIP - Catalogação na Publicação

Homrich, Raquel Ferraz Lazzari

Avaliação do perfil de susceptibilidade a antimicrobianos de *Escherichia coli* isolada em água superficial no interior do Rio Grande do Sul, Brasil / Raquel Ferraz Lazzari Homrich. -- 2023.

32 f.

Orientadora: Andreza Francisco Martins.

Coorientadora: Gabriela Simões de Oliveira.

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. resistência antimicrobiana. 2. *Escherichia coli*. 3. águas superficiais. 4. One Health. I. Francisco Martins, Andreza, orient. II. Simões de Oliveira, Gabriela, coorient. III. Título.

RESUMO

Acredita-se que o principal contribuinte para o aumento da resistência antimicrobiana seja o uso excessivo de antimicrobianos na medicina humana e veterinária, além da consequente contaminação do meio ambiente com resíduos de antimicrobianos. Cepas bacterianas resistentes a antimicrobianos, clinicamente importantes, têm sido reportadas em amostras de águas superficiais e efluentes. O objetivo deste estudo foi avaliar o perfil de susceptibilidade de cepas de *Escherichia coli* isoladas de amostras de água superficial coletadas no estado do Rio Grande do Sul. Foram coletadas 30 amostras de água superficial de 2 municípios da região sul do Brasil para isolamento de *Escherichia coli*. Dos 30 isolados de *Escherichia coli* obtidos, 26 (86,7%) apresentaram sensibilidade à todos os antibióticos testados, 3 (10%) se mostraram resistentes a Sulfametoxazol + trimetoprim, 3 (10%) tiveram resultado na área de incerteza técnica para Ciprofloxacino, 2 (6,7%) tiveram resultado na área de incerteza técnica para Amoxicilina + ác. clavulânico. Além disso, nenhum isolado apresentou teste positivo para pesquisa de Beta-lactamase de Espectro Estendido (ESBL). Esses achados demonstram que em ambientes com pouca interferência humana, há um predomínio de cepas de *Escherichia coli* sensíveis aos antimicrobianos comumente utilizados na clínica humana. Estudos como este são importantes para monitorar o avanço da emergência de cepas bacterianas resistentes em ambientes aquáticos.

Palavras-chave: resistência antimicrobiana; *Escherichia coli*; águas superficiais; *One Health*.

ABSTRACT

It is believed that the main driver to increase in antimicrobial resistance is the overuse of antimicrobials in human and veterinary medicine, along with the consequent contamination of the environment with antimicrobial residues. Clinically important antimicrobial-resistant bacterial strains have been reported in samples of surface water and effluents. This study aimed to evaluate the susceptibility profile of *Escherichia coli* strains isolated from surface water samples in Rio Grande do Sul. 30 surface water samples from 2 municipalities in the southern region of Brazil were collected for *Escherichia coli* isolation. Out of the 30 *Escherichia coli* isolates, 26 (86.7%) presented susceptibility to all tested antibiotics, 3 (10%) were resistant to Sulfamethoxazole + Trimethoprim, 3 (10%) had results in the area of technical uncertainty for Ciprofloxacin, and 2 (6.7%) had results in the area of technical uncertainty for Amoxicillin + Clavulanic acid. Furthermore, no isolates tested positive for Extended-Spectrum Beta-lactamase. These findings demonstrate that in environments with a few human interference, there is a predominance of *Escherichia coli* strains susceptible to commonly used antimicrobials in human clinical practice. Studies similar to this are important for monitoring the emergence of antimicrobial-resistant bacterial strains in aquatic environments.

Keywords: antimicrobial resistance; *Escherichia coli*; surface water; *One Health*.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	6
1.1	OBJETIVOS	10
1.1.1	Objetivo geral	10
1.1.2	Objetivos específicos	10
2	ARTIGO CIENTÍFICO	11
3	CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS	22
	REFERÊNCIAS	23
	ANEXO A – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA	27

1 INTRODUÇÃO

A *Escherichia coli* é um dos microrganismos mais abundantes no trato intestinal dos seres humanos e no ambiente, além de ser um dos microrganismos mais conhecidos e caracterizados da microbiologia. É uma bactéria comensal, que geralmente não causa doenças enquanto permanece no intestino de seu hospedeiro, mas também pode ser um patógeno oportunista que, em condições favoráveis, pode emergir do trato intestinal e causar infecções extra-intestinais em diversos sítios, tanto em humanos quanto em animais. Algumas linhagens patogênicas e secretoras de toxinas são bem adaptadas à invasão das células epiteliais intestinais causando gastroenterite. Outros locais, principalmente o trato urinário, corrente sanguínea e sistema nervoso central também podem ser afetados ^{1,2}.

Os microrganismos desenvolvem mecanismos robustos para evitar a sua destruição por substâncias tóxicas, como os antibióticos, resultando na resistência. A resistência antimicrobiana é um fenômeno natural que ocorre devido a capacidade dos microrganismos de evoluírem, mas este fenômeno é acelerado e potencializado pela alta pressão seletiva exercida pelo uso, muitas vezes indevido e excessivo, de antimicrobianos em humanos e animais ^{3,4}. Com isso, a resistência antimicrobiana tornou-se um desafio global para a saúde pública, no qual nenhuma estratégia isolada será suficiente para conter a emergência e a disseminação de microrganismos infecciosos resistentes às drogas antimicrobianas disponíveis ^{5,6}. A abordagem *One Health* reconhece que a saúde humana está conectada com a saúde dos animais e do ambiente e estimula que esforços colaborativos sejam feitos para a manutenção da saúde mundial, especialmente no combate à resistência antimicrobiana ⁷.

Acredita-se que o principal contribuinte para o aumento da resistência antimicrobiana seja o uso excessivo de antimicrobianos na medicina humana e veterinária e a consequente contaminação do meio ambiente com resíduos de antimicrobianos que exercem uma pressão seletiva na população bacteriana presente nestes ambientes. Bactérias com determinantes de resistência têm sido encontradas em diferentes ecossistemas ⁵.

Os agroecossistemas representam uma importante fonte de disseminação de resistência antimicrobiana no ambiente. Muitas fazendas de criação de animais de produção utilizam antimicrobianos não apenas para tratar e prevenir doenças nos animais, mas, também, como promotores de crescimento, adicionando medicamentos na água e na ração, fazendo com que os animais recebam doses subterapêuticas constantes ⁸⁻¹⁰. Esses sistemas resultam no enriquecimento de cepas bacterianas resistentes a antibióticos de importância clínica que

circulam entre animais, humanos e o ambiente e também podem contribuir para a presença de resíduos de antibióticos em produtos de origem animal ⁹. Estudos relacionados a *Escherichia coli* resistente isolada de fontes de água em fazendas leiteiras ainda são limitados, embora as fontes de água sejam consideradas importantes reservatórios de cepas bacterianas resistentes nas quais humanos e animais são expostos ¹¹.

Os ambientes aquáticos são constantemente impactados por diferentes fontes de poluição, entre elas estão os resíduos de antimicrobianos e excrementos de humanos e animais ^{4,5,12}. Alguns estudos têm reportado o enriquecimento de bactérias resistentes aos antimicrobianos e genes mobilizáveis nestes ambientes e em ecossistemas adjacentes ^{11,13-15}. A prevalência de cepas de *Escherichia coli* resistente em águas superficiais é uma preocupação porque demonstra a emergência destas cepas em ambientes aquáticos, onde a água é consumida e usada para irrigação ou para recreação. Cepas de *Escherichia coli* podem facilmente adquirir determinantes de resistência antimicrobiana e disseminar a resistência entre diversos ambientes e isso é um fator importante relacionado à complicação de doenças infecciosas ¹⁶.

A capacidade das bactérias de trocar rapidamente genes de resistência a antibióticos (ARGs) tem reforçado a importância de estabelecer rotas de disseminação da resistência antimicrobiana, por exemplo, entre estações de tratamento de águas residuais e bactérias associadas a humanos e animais, sob a perspectiva *One Health* ¹⁷. Os efluentes das estações de tratamento de águas residuais são considerados uma importante fonte de resíduos de antimicrobianos dentro dos ecossistemas aquáticos e variações consideráveis nas concentrações desses resíduos têm sido reportadas entre regiões geográficas diferentes ¹⁸.

Os efluentes hospitalares são considerados importantes fontes de bactérias multirresistentes e também de resíduos antimicrobianos que podem contaminar o meio ambiente ¹⁴. Estes efluentes demonstram uma concentração maior de cepas de *Escherichia coli* multirresistentes quando comparados a efluentes domésticos ¹⁹. Silva et al. (2022) pesquisaram o perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos de cepas de *Escherichia coli* isoladas de amostras de águas superficiais do Rio Carioca, localizado no estado do Rio de Janeiro, e observaram a presença de cepas multirresistentes após à passagem do Rio Carioca por unidades hospitalares ¹².

A disseminação de genes de resistência bacteriana em água e em ecossistemas adjacentes é amplamente observada, as prováveis causas da ocorrência e da persistência de genes de resistência bacteriana no meio ambiente incluem a terapia antimicrobiana em unidades de saúde, a cadeia de produção alimentícia, fiscalização inadequada, a carência de

práticas amplamente aplicadas na administração de antibióticos e de legislações ambientais efetivas^{3,10}.

Kaushik et al. (2019) descrevem uma alta incidência de bactérias multirresistentes e integrons em águas superficiais na Índia. A prevalência de integrons em *Escherichia coli* isolada de ambientes aquáticos se correlaciona com o aumento da multirresistência em diversos locais, sugerindo um papel importante dos integrons na emergência e disseminação da resistência antimicrobiana em *Escherichia coli*²⁰. Alguns estudos têm demonstrado que ambientes aquáticos localizados próximos a hospitais, fazendas de criação de animais, matadouros e zonas urbanas com grande densidade populacional são compostos por cepas bacterianas portadoras de genes de resistência^{12,21–25}.

Fuga et al. (2022) conduziram uma investigação genômica nacional no Brasil sob a perspectiva *One Health*, que incluiu cepas de *Escherichia coli* isoladas de fontes humanas e não humanas, ao longo de 45 anos (1974–2019), e concluíram que houve uma disseminação bem-sucedida de clones internacionais de alto risco com amplo poder antimicrobiano, sendo os genes *bla*_{CTX-M} e *mcr-1* considerados endêmicos. A rápida e preocupante expansão dos genes *bla*_{KPC-2} e *bla*_{NDM-1} também foi relatada. A disseminação de clones de *E. coli* de alto risco foi estabelecida como prioridade crítica na interface humano-animal-ambiente, o que pode ser um desafio para um cenário pós-pandêmico, considerando o aumento do uso de antimicrobianos pela comunidade durante a pandemia²⁶.

Estudos demonstram a presença e disseminação de genes de resistência em cepas bacterianas de ambientes aquáticos em diversas regiões do planeta^{27–30}. A ampla disseminação de bactérias patogênicas resistentes em águas superficiais de países em desenvolvimento e de países desenvolvidos demonstra a importância das águas como reservatórios de resistência antimicrobiana. Uma vez que bactérias multirresistentes representam um crescente desafio de saúde pública em todo o mundo, deve ser concedida maior atenção à emergência de bactérias resistentes em águas superficiais e residuais, sendo isso essencial para entendermos o contexto da resistência bacteriana em humanos e animais³¹.

A maioria das classes de antimicrobianos usadas para tratar infecções bacterianas em humanos também são usadas em animais. Considerando que a dimensão da resistência antimicrobiana em humanos, animais e ambiente é interdependente, é importante adotar uma abordagem de Saúde Única (*One Health*) ao tratar desse problema, desenvolvendo medidas e regulamentações, principalmente para preservar a eficácia dos antimicrobianos existentes, especialmente aqueles clinicamente importantes, diminuindo seu uso inapropriado. A poluição por tratamento inadequado de resíduos industriais, residenciais e agrícolas está

expandindo o resistoma do meio ambiente. Vários países e agências internacionais incluíram uma abordagem *One Health* em seus planos de ação para combater a resistência antimicrobiana. A Organização Mundial da Saúde lançou recentemente novas diretrizes sobre o uso de antimicrobianos clinicamente importantes em animais de produção, recomendando que os antimicrobianos não sejam utilizados rotineiramente para promoção de crescimento e na prevenção de doenças em animais saudáveis ^{16–20,26,32}.

A emergência de bactérias resistentes a antibióticos em uma velocidade que excede o desenvolvimento de novas opções terapêuticas ameaça encerrar uma era de conquistas na medicina moderna. Além do tratamento de doenças infecciosas, os avanços em transplante de órgãos, cirurgias ortopédicas, diálise renal e quimioterapia também dependem da capacidade de controlar as infecções. A população mundial enfrenta hoje a possibilidade iminente de que os antibióticos não sejam mais eficazes para tratar diversas infecções ³³.

Neste contexto torna-se importante desenvolver estudos que avaliem os diferentes ambientes para monitorar o avanço da emergência de cepas resistentes e incentivar o uso consciente de antimicrobianos, bem como o investimento em pesquisas de novas opções terapêuticas para tratar as infecções bacterianas.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Avaliar o perfil de susceptibilidade de isolados de *Escherichia coli* de águas superficiais do interior do estado do Rio Grande do Sul.

1.1.2 Objetivos específicos

- a) Determinar o perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos dos isolados de *Escherichia coli* recuperados a partir das amostras de água selecionadas para o estudo;
- b) Avaliar a produção de β -lactamases de espectro estendido (ESBL) em isolados de *Escherichia coli* a partir de teste de triagem fenotípico;
- c) Pesquisar a produção de carbapenemases em isolados de *Escherichia coli* resistentes aos carbapenêmicos usando testes fenotípicos.

3 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

Nossos achados indicam que em ambientes com pouca pressão seletiva, devido à baixa interferência antropogênica, há um predomínio de cepas de *Escherichia coli* sensíveis aos antimicrobianos comumente utilizados na clínica médica para tratamento de doenças infecciosas. Por outro lado, estudos realizados em áreas próximas a hospitais, fazendas de criação de animais e regiões densamente populosas revelam a presença de cepas mais resistentes.

É importante que cada vez mais estudos sejam realizados para avaliar o perfil de sensibilidade de bactérias isoladas nos mais diferentes ecossistemas, sendo também necessário detectar quais genes de resistência estão circulando nestes ambientes. Além disso, seria interessante repetir os estudos nos mesmos locais após determinados períodos de tempo para comparar os resultados e detectar a emergência de cepas resistentes, assim como realizar coletas em diferentes estações do ano para avaliar o impacto da sazonalidade no isolamento de bactérias resistentes.

O monitoramento de águas e efluentes assume uma relevância crucial na detecção e no mapeamento do avanço da resistência antimicrobiana. Esses dados fornecem informações essenciais para orientar o desenvolvimento de leis e políticas públicas com o objetivo de reduzir a propagação de cepas carreadoras de genes de resistência entre animais, humanos e o meio ambiente. Assim, é imperativa a união de esforços interdisciplinares para minimizar os efeitos da resistência antimicrobiana a longo prazo.

REFERÊNCIAS

1. Tortora, G. J. C CL, Funke, B. R. Microbiologia. 12º ed. Porto Alegre: Artmed; 2017.
2. Lewinson, W. Microbiologia médica e Imunologia. 13º ed. Porto Alegre: AMGH; 2016.
3. Resende JA, Lúcia da Silva V, Diniz CG. Aquatic environments in the One Health context: modulating the antimicrobial resistance phenomenon. *Acta Limnol Bras* [Internet]. 2020 [citado 25 de fevereiro de 2023];32:e102. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S2179-975X4719>.
4. Collignon P. The Importance of a One Health Approach to Preventing the Development and Spread of Antibiotic Resistance. Em: Mackenzie JS, Jeggo M, Daszak P, Richt JA, organizadores. *One Health: The Human-Animal-Environment Interfaces in Emerging Infectious Diseases* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012 [citado 25 de fevereiro de 2023]. p. 19–36. (Current Topics in Microbiology and Immunology; vol. 366). Disponível em: https://doi.org/10.1007/82_2012_224.
5. Touati M, Hadjadj L, Berrazeg M, Baron SA, Rolain JM. Emergence of *Escherichia coli* harbouring *mcr-1* and *mcr-3* genes in North West Algerian farmlands. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. junho de 2020 [citado 25 de fevereiro de 2023];21:132–7. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.10.001>.
6. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2014 [citado 25 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112642>.
7. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.). Antibiotic resistance threats in the United States, 2019 [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.); 2019 nov [citado 25 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/82532>.
8. Dawangpa A, Lertwatcharasarakul P, Ramasoota P, Boonsoongnern A, Ratanavanichrojn N, Sanguankiat A, et al. Genotypic and phenotypic situation of antimicrobial drug resistance of *Escherichia coli* in water and manure between biogas and non-biogas swine farms in central Thailand. *J Environ Manage* [Internet]. fevereiro de 2021 [citado 25 de fevereiro de 2023];279:111659. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2020.111659>.
9. Manyi-Loh C, Mamphweli S, Meyer E, Okoh A. Antibiotic Use in Agriculture and Its Consequential Resistance in Environmental Sources: Potential Public Health Implications. *Molecules* [Internet]. 30 de março de 2018 [citado 25 de fevereiro de 2023];23(4):795. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules23040795>.
10. Mugadza DT, Nduku SI, Gweme E, Manhokwe S, Marume P, Mugari A, et al. Drinking water quality and antibiotic resistance of *E. coli* and *Salmonella* spp. from different sources in Gweru urban, Zimbabwe. *Environ Monit Assess* [Internet]. agosto de 2021 [citado 25 de fevereiro de 2023];193(8):546. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10661-021-09322-5>.

11. Pumipuntu N, Pumipuntu S. Detection of antimicrobial resistance genes of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in *Escherichia coli* isolated from the water supply of smallholder dairy farms in Saraburi and Maha Sarakham, Thailand. *Int J One Health* [Internet]. 2020 [citado 25 de fevereiro de 2023];6(1):1–5. Disponível em: www.doi.org/10.14202/IJOH.2020.1-5.
12. Silva T de SM da, Abrantes JA, Ramos TMV, Cozendey-Silva EN, Nogueira JM da R. Perfil de sensibilidade aos antimicrobianos das cepas de *Escherichia coli* isoladas de amostras de águas superficiais do Rio Carioca-RJ, Brasil. *Eng Sanit E Ambient* [Internet]. agosto de 2022 [citado 25 de fevereiro de 2023];27(4):673–82. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1413-415220200405>.
13. Holmes AH, Moore LSP, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *The Lancet* [Internet]. janeiro de 2016 [citado 25 de fevereiro de 2023];387(10014):176–87. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00473-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00473-0).
14. Guruge KS, Tamamura YA, Goswami P, Tanoue R, Jinadasa KBSN, Nomiya K, et al. The association between antimicrobials and the antimicrobial-resistant phenotypes and resistance genes of *Escherichia coli* isolated from hospital wastewaters and adjacent surface waters in Sri Lanka. *Chemosphere* [Internet]. setembro de 2021 [citado 25 de fevereiro de 2023];279:130591. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.130591>.
15. Das S. The crisis of carbapenemase-mediated carbapenem resistance across the human–animal–environmental interface in India. *Infect Dis Now* [Internet]. fevereiro de 2023 [citado 27 de fevereiro de 2023];53(1):104628. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.idnow.2022.09.023>.
16. Gomi R, Matsuda T, Matsumura Y, Yamamoto M, Tanaka M, Ichiyama S, et al. Whole-Genome Analysis of Antimicrobial-Resistant and Extraintestinal Pathogenic *Escherichia coli* in River Water. *Löffler FE*, organizador. *Appl Environ Microbiol* [Internet]. março de 2017 [citado 25 de fevereiro de 2023];83(5):e02703-16. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/AEM.02703-16>.
17. Che Y, Xu X, Yang Y, Brinda K, Hanage W, Yang C, et al. High-resolution genomic surveillance elucidates a multilayered hierarchical transfer of resistance between WWTP- and human/animal-associated bacteria. *Microbiome* [Internet]. 25 de janeiro de 2022 [citado 27 de fevereiro de 2023];10(1):16. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40168-021-01192-w>.
18. Tran NH, Reinhard M, Gin KYH. Occurrence and fate of emerging contaminants in municipal wastewater treatment plants from different geographical regions—a review. *Water Res* [Internet]. abril de 2018 [citado 25 de fevereiro de 2023];133:182–207. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.watres.2017.12.029>.
19. Paulshus E, Kühn I, Möllby R, Colque P, O’Sullivan K, Midtvedt T, et al. Diversity and antibiotic resistance among *Escherichia coli* populations in hospital and community wastewater compared to wastewater at the receiving urban treatment plant. *Water Res* [Internet]. setembro de 2019 [citado 25 de fevereiro de 2023];161:232–41. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.watres.2019.05.102>.

20. Kaushik M, Khare N, Kumar S, Gulati P. High Prevalence of Antibiotic Resistance and Integrins in *Escherichia coli* Isolated from Urban River Water, India. *Microb Drug Resist* [Internet]. abril de 2019 [citado 25 de fevereiro de 2023];25(3):359–70. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/mdr.2018.0194>.
21. Milenkov M, Proux C, Rasolofoarison TL, Rakotomalala FA, Rasoanandrasana S, Rahajamanana LV, et al. Tricycle surveillance in Antananarivo, Madagascar: circulation of both extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* strains and plasmids among humans, chickens and the environment [Internet]. *Epidemiology*; 2023 jan [citado 27 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2023.01.16.23284583>.
22. Tiwari A, Paakkanen J, Al-Mustapha AI, Kirveskari J, Hendriksen RS, Heikinheimo A. Phenotypic and genotypic characteristics of Beta-lactamase dominant with CARBA, AmpC, and ESBL-producing bacteria in municipal wastewater influent in Helsinki, Finland. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. maio de 2023 [citado 5 de junho de 2023];S2213716523000760. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213716523000760>.
23. Azuma T, Uchiyama T, Zhang D, Usui M, Hayashi T. Distribution and characteristics of carbapenem-resistant and extended-spectrum β -lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* in hospital effluents, sewage treatment plants, and river water in an urban area of Japan. *Sci Total Environ* [Internet]. setembro de 2022 [citado 5 de junho de 2023];839:156232. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0048969722033290>.
24. Barel M, Hizlisoy H, Gungor C, Dishan A, Disli HB, Al S, et al. *Escherichia coli* serogroups in slaughterhouses: Antibiotic susceptibility and molecular typing of isolates. *Int J Food Microbiol* [Internet]. junho de 2022 [citado 5 de junho de 2023];371:109673. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2022.109673>.
25. Hoffmann M, Fischer MA, Neumann B, Kiesewetter K, Hoffmann I, Werner G, et al. Carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in hospital wastewater, wastewater treatment plants and surface waters in a metropolitan area in Germany, 2020. *Sci Total Environ* [Internet]. setembro de 2023 [citado 5 de junho de 2023];890:164179. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.164179>.
26. Fuga B, Sellera FP, Cerdeira L, Esposito F, Cardoso B, Fontana H, et al. WHO Critical Priority *Escherichia coli* as One Health Challenge for a Post-Pandemic Scenario: Genomic Surveillance and Analysis of Current Trends in Brazil. Lainhart W, organizador. *Microbiol Spectr* [Internet]. 27 de abril de 2022 [citado 28 de fevereiro de 2023];10(2):e01256-21. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/spectrum.01256-21>.
27. Haenelt S, Wang G, Kasmanas JC, Musat F, Richnow HH, da Rocha UN, et al. The fate of sulfonamide resistance genes and anthropogenic pollution marker *intI1* after discharge of wastewater into a pristine river stream. *Front Microbiol* [Internet]. 25 de janeiro de 2023 [citado 27 de fevereiro de 2023];14:1058350. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1058350>.
28. Larson AJ, Haver S, Hattendorf J, Salmon-Mulanovich G, Riveros M, Verastegui H, et al. Household-level risk factors for water contamination and antimicrobial resistance in

- drinking water among households with children under 5 in rural San Marcos, Cajamarca, Peru. *One Health* [Internet]. junho de 2023 [citado 27 de fevereiro de 2023];16:100482. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2023.100482>.
29. Amin MB, Saha SR, Islam MR, Haider SMA, Hossain MI, Chowdhury ASMHK, et al. High prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance (PMQR) among *E. coli* from aquatic environments in Bangladesh. Algammal AM, organizador. *PLOS ONE* [Internet]. 29 de dezembro de 2021 [citado 28 de fevereiro de 2023];16(12):e0261970. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261970>.
 30. Hooban B, Fitzhenry K, O'Connor L, Miliotis G, Joyce A, Chueiri A, et al. A Longitudinal Survey of Antibiotic-Resistant Enterobacterales in the Irish Environment, 2019–2020. *Sci Total Environ* [Internet]. julho de 2022 [citado 28 de fevereiro de 2023];828:154488. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.154488>.
 31. Cho S, Jackson CR, Frye JG. The prevalence and antimicrobial resistance phenotypes of *Salmonella*, *Escherichia coli* and *Enterococcus* sp. in surface water. *Lett Appl Microbiol* [Internet]. julho de 2020 [citado 25 de fevereiro de 2023];71(1):3–25. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/lam.13301>.
 32. McEwen SA, Collignon PJ. Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. Aarestrup FM, Schwarz S, Shen J, Cavaco L, organizadores. *Microbiol Spectr* [Internet]. 6 de abril de 2018 [citado 25 de fevereiro de 2023];6(2):6.2.10. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.ARBA-0009-2017>.
 33. Perry J, Waglechner N, Wright G. The Prehistory of Antibiotic Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. junho de 2016 [citado 25 de fevereiro de 2023];6(6):a025197. Disponível em: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/lookup/doi/10.1101/cshperspect.a025197>.

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 Ensaios 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.