

RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS EM ESCHERICHIA COLI EM AMOSTRAS AMBIENTAIS: UMA BREVE REVISÃO

Edirsana Maria Ribeiro de Carvalho ¹

<https://orcid.org/0000-0002-8869-2237>

Mariane Aparecida Franco de Godoy ²

<https://orcid.org/0000-0003-4186-5855>

Veronica Elisa Pimenta Vicentini ³

<https://orcid.org/0000-0003-1385-0058>

RESUMO

A resistência antimicrobiana de estirpes ambientais gera um grave impacto para o ecossistema aquático, como também para a medicina humana e veterinária. Uma forma de verificar os problemas relacionados com a presença de fármacos no meio ambiente é a realização de monitoramentos utilizando bactérias bioindicadoras de contaminação, como por exemplo a *Escherichia coli*. Diante desse cenário, o objetivo do trabalho foi realizar uma breve revisão sobre resistência a antimicrobianos em *Escherichia coli* isoladas de amostras ambientais. Desse modo, este estudo constitui uma revisão bibliográfica de caráter analítico tratando da temática da resistência antimicrobiana em amostras ambientais; tema que vem sendo bastante discutido na comunidade acadêmica. Foi definido como critério de inclusão: artigos publicados entre os anos de 2016 e 2022, na base da *PubMed*. Como resultado, foi verificado que nos anos de anos analisados, tivemos uma oscilação de publicações nas temáticas relacionadas com resistência, plasmídeos e integrons. Assim, concluímos que, pesquisas sobre a resistência antimicrobiana em estirpes ambientais devem ser cada vez mais realizadas, com o objetivo de monitorar e verificar quais fármacos estão mais presentes no meio ambiente; pois as consequências geradas ainda são desconhecidas.

Palavras-chave

Resistencia; Plasmídeos; Integrons; Micro-organismos; Meio Ambiente.

Submetido em: 11/12/2023 – Aprovado em: 15/01/2024 – Publicado em: 16/01/2024

¹ Docente, Centro Universitário Fanor Wyden, edirsana@gmail.com.

² Universidade Estadual de Maringá, mariane_afg@hotmail.com

³ Docente Universidade Estadual de Maringá, vepvicentini@uem.br



RESISTANCE TO ANTIMICROBIALS IN *ESCHERICHIA COLI* IN ENVIRONMENTAL SAMPLES: A SHORT REVIEW

ABSTRACT

The antimicrobial resistance of environmental strains has a serious impact on the aquatic ecosystem, as well as on human and veterinary medicine. One way to verify problems related to the presence of drugs in the environment is to carry out monitoring using bacteria that are bioindicators of contamination, such as *Escherichia coli*. Given this scenario, the objective of this study was to carry out a short review on antimicrobial resistance in pediatric *Escherichia coli* from environmental samples. Thus, this study constitutes a bibliographic review of an analytical nature, dealing with the theme of antimicrobial resistance in environments; topic that has been much discussed in the academic community. It was defined as inclusion of inclusion: articles published between the years 2016 and 2022, in the PubMed database. As a result, it was found that in the analyzed years, there was an oscillation of publications on themes related to resistance, plasmids and integrons. Thus, we conclude that research on antimicrobial resistance in environmental strains should be increasingly carried out, with the objective of monitoring and verifying which drugs are more present in the environment as the consequences generated are still unknown.

Keywords: Resistance; Plasmids; Integrons; Microorganisms; Environment

1 INTRODUÇÃO

A presença dos rios nos sistemas urbanos é de extrema importância para a qualidade de vida da população e para o desenvolvimento das cidades. Porém, esse recurso natural é finito e sua qualidade está sendo afetada pelo aumento populacional, pelas atividades agropecuárias e pela indústria; pois o seu retorno para o meio ambiente é comprometido devido à falta de saneamento básico, deixando os recursos hídricos ficarem expostos aos contaminantes emergentes (BORTOLI et al., 2018).

No que concerne os micro-organismos de veiculação hídrica, destaca-se a bactéria *Escherichia coli*, espécie gram-negativa da família Enterobacteriaceae, anaeróbia facultativa e que faz parte da microbiota intestinal de animais de sangue quente. Além dessas características, apresenta-se de diversas formas na natureza, incluindo estirpes comensais, patogênicas de animais e humanos ou ambientais, sendo que sua presença no meio ambiente, está relacionada a uma contaminação fecal recente (BARROS, 2017; WAGNER, 2018).

Nesse contexto, podemos afirmar que as fontes superficiais de água vêm sofrendo impactos que alteram a qualidade do corpo hídrico. Isso não se resume a contaminação direta pela carga orgânica comum, proveniente dos esgotos e efluentes da cadeia produtiva de aves e gado não tratados adequadamente, porém, vale salientar que, a introdução contínua de antimicrobianos no ambiente aquático acarreta danos no ecossistema, gerando superbactérias resistentes a fármacos (PROIA et al., 2018).

Segundo Amos et al. (2018), micro-organismos resistentes a antimicrobianos têm a capacidade de repassar genes de resistência através da transferência horizontal, o que permite a mobilização destes entre bactérias. A aquisição e a transferência de genes de resistência (plasmídeos, trasposons e integrons) aos antimicrobianos, associados à pressão seletiva pelo uso intensivo desses fármacos na criação animal, na indústria e pelo homem, corroboram avaliarmos a presença de bactérias no ecossistema.

Em relação aos integrons, esse elemento genético móvel desempenha um papel importante na aquisição e difusão de genes de resistência; principalmente em relação a propagação da multirresistência em bactérias Gram-negativas, devido à sua capacidade de capturar os cassetes de genes no ambiente e incorporá-los (DING et al., 2019).

Assim, a detecção e a caracterização dos integrons contendo genes de resistência a antimicrobianos é de fundamental importância para a avaliação do potencial de um determinado ambiente representar um reservatório de resistência (YAQOOB et al., 2011).

Diante desse quadro, é importante realizar uma investigação em relação aos contaminantes emergentes em corpos hídricos, principalmente para verificar os seus efeitos, a saber: toxicidade aquática, bioacumulação e biomagnificação, genotoxicidade, perturbação endócrina em animais, seleção de bactérias patogênicas resistentes, entre outros (AQUINO et al., 2013). Dessa forma, o presente trabalho tem por objetivo realizar uma breve revisão sobre resistência a antimicrobianos em *Escherichia coli* isoladas de amostras ambientais.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Fármacos no meio ambiente

A falta de saneamento básico em boa parte da população ocasionou a degradação de riachos urbanos, levando a exercerem um papel de esgotos. Esses efluentes domésticos podem ser um dos vínculos de resíduos de fármacos. Além do descarte errôneo de medicamentos vencidos em desuso que provocam um grande impacto à saúde pública, assim como ao meio ambiente (CHAVEZ et al., 2015).

As consequências são inúmeras, podendo ser alterações diretas e indiretas no ecossistema, tais como o surgimento de resistência bacteriana; já os hormônios, que são utilizados na reposição ou presentes em anticoncepcionais, podem afetar o sistema reprodutor de organismos aquáticos, como no caso da ocorrência de feminização de peixes machos (PINTO et al., 2014). A presença de micro-organismos resistentes aos antimicrobianos no ambiente aquático é um fenômeno bem descrito na literatura científica (MARTINS et al., 2019).

Nesse contexto, a inserção contínua de drogas antimicrobianas nos corpos hídricos, em concentrações de ng.L-1 a µg.L-1, gera uma grande preocupação na comunidade acadêmica, pois os impactos gerados no ecossistema ainda são desconhecidos.

Apesar das concentrações nestas faixas não representarem potencial para toxicidade aguda, ainda existe muito a se saber sobre os efeitos em termos de bioacumulação e exposição crônica para os organismos aquáticos, e os efeitos sobre os ecossistemas (KÜMMERER, 2009; SCHRIKS et al., 2010; NOGUERA-OVIEDO e AGA, 2016).

Nessa perspectiva, ainda temos atividades humanas que contribuem para a inserção de antimicrobianos no meio ambiente, um exemplo, são as atividades agropecuárias que colaboram bastante nesse processo. A aplicação de bio-sólidos (lodos de ETE) em campos agrícolas, pode ocasionar uma contaminação do solo, e com isso, ocorre o escoamento para águas superficiais, e permeação para lençóis freáticos, impactando assim o sistema hídrico. Os fármacos de uso veterinário, especialmente os antimicrobianos usados como promotores do crescimento animal, podem entrar nos sistemas aquáticos através da aplicação de estrume nos campos e o subsequente escoamento, e através da aplicação direta na aquicultura e piscicultura (FENT et al., 2006; PAL et al., 2014; NOGUERA-OVIEDO e AGA, 2016). A figura abaixo esquematiza as possíveis rotas de fármacos para o meio ambiente (Figura 01).

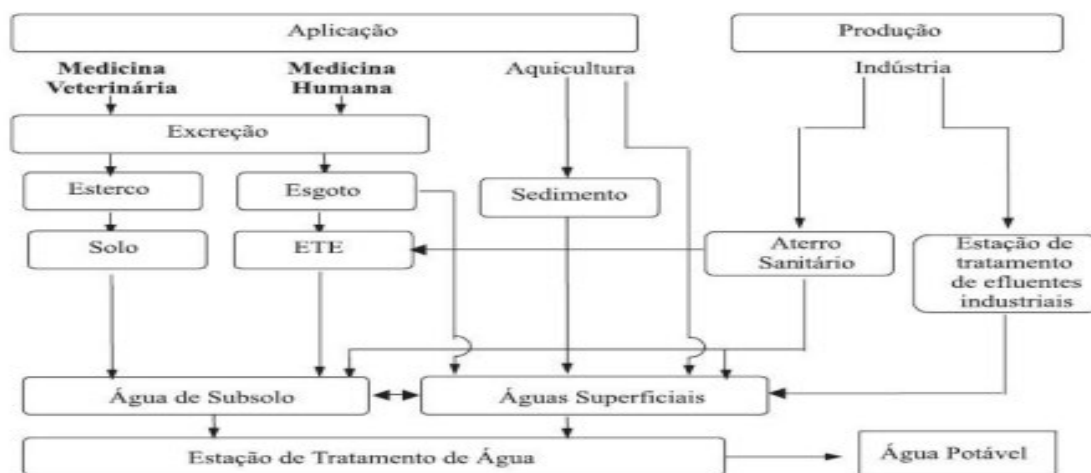


Figura 01 - Possíveis rotas de fármacos no meio ambiente.

Fonte: Bila e Dezotti (2003).

Os antimicrobianos de uso humano e veterinário chegam no ambiente em concentrações baixas, o que reflete um aporte coletivo e contínuo de quantidades ínfimas, a partir de muitas fontes difusas (KÜMMERER, 2009; DAUGHTON, 2013). Nos de uso humano, a principal via de transporte é a eliminação das excretas através do esgoto. Além disso, temos os medicamentos vencidos ou sem uso, que também são descartados pelo esgoto doméstico.

Quando são desprezados no lixo doméstico, essas drogas terminam em aterros sanitários, onde podem passar para o lixiviado (chorume). Este, quando não coletado, pode ser uma fonte de contaminação para águas superficiais ou subterrâneas. Outras fontes de emissão significativa de fármacos no contexto urbano são os efluentes da indústria farmacêutica e dos hospitais (FENT et al., 2006; KÜMMERER, 2009; HOUTMAN, 2010; PAL et al., 2014).

Assim, o uso excessivo ou inadequado de antimicrobianos em humanos e animais tem sido uma preocupação emergente no contexto da saúde pública, pois proporcionou o aparecimento e propagação de estirpes resistentes, devido a má utilização e descarte gerando uma pressão seletiva, facilitando, dessa forma, a aquisição de mecanismos de resistência (BARROS et al., 2014; PORTUGAL, 2015).

Diante desse quadro, a resistência antimicrobiana de estirpes ambientais é um problema de saúde pública, pois os elementos genéticos móveis, tais como plasmídeos de resistência e integrons responsáveis pela resistência a antimicrobianos em bactérias patogênicas e ambientais, podem ser encontrados em águas para abastecimento (MARTINS et al., 2019). Assim, faz-se necessário o monitoramento em corpos de água urbanos a fim de detectar a presença desses micro-organismos, com o intuito de estabelecer medidas que minimizem os impactos de contaminantes emergentes (antimicrobianos) nesses ambientes.

2.1.2. *Escherichia coli* e Resistência antimicrobiana

A poluição dos corpos hídricos se constitui como um dos problemas mais sérios da humanidade, já que a água é um dos importantes veículos de disseminação de enfermidades de natureza infecciosa, o que a torna primordial a vida. Portanto, sua qualidade vem sendo afetada devido a graves problemas de poluição, seja ela de fonte pontual ou difusa. Assim, uma das maneiras de verificar sua qualidade é através de análises microbiológicas utilizando os indicadores de contaminação (BARROS et al., 2014).

Entre os micro-organismos de veiculação hídrica que são utilizados com indicadores de contaminação, destaca-se a bactéria *Escherichia coli*. A espécie é uma gram-negativa pertencente à família das Enterobacteriaceae, anaeróbia facultativa e que faz parte da microbiota intestinal de animais de sangue quente.

Apresenta-se de diversas formas na natureza, incluindo estirpes comensais, patogênicas de animais e humanos ou ambientais, sendo sua presença no ambiente aquático relacionada à contaminação microbiana de origem fecal recente. Algumas estirpes dessa bactéria podem causar doenças, pois abrigam genes de virulência, como as cepas das linhagens Difusamente Aderentes (DAEC), Enteroagregativas (EAEC), Enteroinvasivas (EIEC), Enteropatogênicas (EPEC), Enterotoxigênicas (ETEC), Produtoras de Toxina Shiga (STEC) e Enterohemorrágicas (EHEC) (BARROS et al., 2014; WAGNER, 2018).

Além disso, a *E. coli*, por possuir origem exclusivamente fecal, constitui-se em indicativo confiável para aferir coliformes termotolerantes na água, estabelecendo seu padrão de potabilidade e balneabilidade para o consumo humano (SILVA et al., 2006). Nesse contexto, como a *E. coli* é proveniente de contaminação fecal, ela se torna um veículo de resistência pela transferência horizontal de genes, ao atingir os corpos hídricos. Dessa forma, a presença desses resíduos no ambiente aquático tem como consequências negativas, ação sobre micro-organismos não-alvo, contaminação dos alimentos e água, além de contribuir com o aumento da resistência microbiana (LIMA; BENJAMIM; SANTOS, 2017).

Ademais, bactérias expostas a antimicrobianos podem ativar mecanismos biológicos que resultam em mudanças genéticas intrínsecas ou ainda envolver outras bactérias e processos que viabilizam a troca de material genético, tornando-as “superbactérias”. Essa resistência aos fármacos ocorre por mutação genética ou recombinação mediada por plasmídeos, transformação, transdução ou transposição (LIMA; BENJAMIM; SANTOS, 2017). Isso posto, que micro-organismos são veiculados pela água, pondo em risco à saúde e o bem-estar da população (BAHLIS; SAND, 2012; ARRUDA, 2013).

Assim, presença de micro-organismos resistentes a antimicrobianos é de extrema importância, pois sua detecção resulta no perfil de poluição que aquele determinado corpo hídrico vem recebendo. Esses resíduos, podem se agregar em sedimentos marinhos, podendo persistir por meses, contribuindo para a seleção de micro-organismos resistentes afetando diretamente a atividade microbiana natural e os processos biogeoquímicos.

Segundo Woodford et al. (2014), a presença de bactérias multirresistentes e de genes que codificam resistência aos antimicrobianos pode estar relacionado com a transferência de elementos genéticos que codificam resistência, principalmente em ambientes naturais, o que colabora para a disseminação de bactérias multirresistentes, bem como para a manutenção desses elementos no ambiente.

2.1.3. Plasmídeos e integrons de resistência

A resistência antimicrobiana é um problema mundial, tendo-se como base molecular os genes responsáveis pela resistência que são adquiridos e transmitidos, podendo contribuir com a criação de novas estratégias antimicrobianas. Um mecanismo eficiente para a aquisição e disseminação de determinantes de resistência é a transmissão por elementos genéticos móveis, tendo por exemplo os plasmídeos (COUTINHO et al., 2022).

Os plasmídeos são fragmentos de DNA, auto-replicantes, circulares, apresentando genes e com aproximadamente 5% do tamanho de um cromossomo bacteriano. “Embora os plasmídeos geralmente sejam dispensáveis, em certas condições os genes transportados pelos plasmídeos podem ser cruciais para a sobrevivência da célula e seu crescimento” (TORTORA; FUNKE; CASE, 2005, p. 240).

Esses elementos genéticos carregam uma variedade de genes que podem favorecer certas vantagens à célula bacteriana como os genes da resistência que inibem a atividade dos antimicrobianos. Além disso, também possuem genes para a replicação plasmidial e, em alguns casos, para mediar a transferência de plasmídeos entre as bactérias. A conjugação é um tipo de reprodução bacteriana em que o DNA é transferido entre as bactérias (MIMS et al., 1999). Os plasmídeos podem ser classificados de acordo com os seguintes critérios: modo de replicação, número de cópias na célula, tamanho do plasmídeo, grupo de incompatibilidade e capacidade de transferências entre células. As colaborações desse elemento genético à biologia e seu impacto na biotecnologia têm sido imensos. Junto com as enzimas de restrição, são uma das principais ferramentas moleculares na essência da invenção e desenvolvimento de clonagem de DNA e DNA recombinante (COSTA; BORGES; PEREIRA, 2020).

Nesse panorama, a troca de genes mediada por plasmídeos entre as bactérias participa de um importante papel na adaptação bacteriana; pois contribui efetivamente para o aumento de genes de resistência em populações bacterianas. Dessa maneira, a aplicação de novos procedimentos, como o isolamento de técnicas de plasmídeos exógeno ou a descoberta do PCR baseado em elementos genéticos móveis de DNA, possibilitaram e aumentaram nossa visão acerca dos plasmídeos em bactérias de ambientes distintos (MIMS et al., 1999). Assim, pesquisas relacionadas com detecção de plasmídeos de resistência em amostras ambientais são importantes para verificarmos quais as vias de acesso que essas drogas estão atingindo o meio ambiente.

Além dos plasmídeos, outro elemento genético móvel que vem contribuindo para o aumento da resistência antimicrobiana são os integrons. Esses, nos últimos anos, estão relacionados com a multirresistência a antimicrobianos pela presença um ou vários “cassetes” genéticos que conferem a resistência a diferentes agentes antibacterianos (RAMJREZ et al., 2000).

Integrons são elementos de DNA que podem transferir genes de resistência a antimicrobianos entre bactérias distintas, participando da disseminação horizontal de resistência. A estrutura básica desse elemento genético é constituída por três elementos principais, que possibilitam a expressão de genes exógenos. A primeira é o gene que codifica a integrase, uma proteína que catalisa a recombinação entre os genes adquiridos. A segunda estrutura é o sítio de recombinação *attI*, onde os novos genes irão se inserir. Uma vez introduzidos, os genes adquiridos são expressos com o auxílio da terceira estrutura, que é o promotor do Integron (GILLINGS, 2014).

Esses elementos seguem um critério de classificação de acordo com a estrutura do gene que codifica a enzima integrase. De acordo com as descobertas realizadas com essa estrutura, existem mais de 90 tipos de integrons catalogados, sendo que a maioria está localizada em regiões cromossomais de bactérias. Relata-se que estas estruturas apresentam um papel importante na evolução e adaptação dos micro-organismos, e que aproximadamente 10% de todo genoma bacteriano carrega estes elementos (MAZEL, 2006; BOUCHER et al., 2007).

Apesar do percentual pequeno sua detecção em estirpes hospitalares e ambientais, acende um alerta sobre a problemática da resistência antimicrobiana, principalmente sobre a multirresistência.

Os integrons são divididos em classes. Porém, quando se trata de resistência a antimicrobianos, destacamos as classes 1, 2 e 3, pois são consideradas como as mais importantes por serem chamadas de “integrons de resistência”. Destes, os da classe 1 são os mais ubiqüitários, estando presentes em 40 a 70% dos isolados de origem em amostras de pacientes e de alimentos de origem animal (GILLINGS et al., 2008). Devido à importância para a saúde pública, integrons classe 1 são mais reportados em bactérias da família Enterobacteriaceae, onde os estudos até então foram mais frequentes, porém outros gêneros de Gram-negativas e em menor frequência Gram-positivas também albergam estas estruturas (DENG et al., 2015). Baseado no exposto, a presença desses elementos genéticos em bactérias ambientais é motivo de preocupação, devido ao aumento da resistência microbiana o que pode favorecer falhas nos procedimentos terapêuticos.

3 METODOLOGIA

A revisão bibliográfica, ou revisão da literatura, é a análise crítica, metódica e ampla das publicações correntes em uma determinada área do conhecimento (TRENTINI; PAIM, 1999). Este tipo de pesquisa tem como intuito colocar o pesquisador em contato direto com tudo o que foi escrito, dito ou filmado sobre determinado assunto (MARCONI; LAKATOS, 2007).

Nesse contexto, este estudo constitui uma revisão bibliográfica de caráter analítico tratando da temática da resistência antimicrobiana em amostras ambientais; tema que vem sendo bastante discutido na comunidade acadêmica. Foi definido como critério de inclusão: artigos publicados entre os anos de 2016 e 2022, por apresentarem assuntos que descrevem com maior detalhamento o objetivo do trabalho. Inicialmente, a busca de artigos científicos que se adequassem aos critérios de inclusão se deu na base, do *PUBMED* com o intuito de realizar o levantamento das bases dos artigos, para realização dos resultados.

Após a seleção dos artigos, estes foram analisados de acordo com os seguintes critérios: leitura exploratória; leitura seletiva e escolha do material que se adequam aos objetivos e tema deste estudo; leitura analítica e análise dos textos, finalizando com a realização de leitura interpretativa e redação (GIL, 2006). Para obtenção dos dados os seguintes descritores foram utilizados: resistência antimicrobiana em água, relação resistência antimicrobiana, solo, água e plasmídeo e por último a relação resistência antimicrobiana, água, *E.coli* e integrons. Assim, com esse filtro de palavras chaves foi possível realizar a coleta de dados.

Após a coleta dos dados, foi realizada a leitura de todo material selecionado, obtendo as principais informações. Posteriormente, foi realizada uma análise descritiva buscando estabelecer uma compreensão, ampliar o conhecimento sobre o tema pesquisado e elaborar os resultados da pesquisa.

Figura 02 - Publicações sobre resistência antimicrobiana em *E. coli* isoladas de amostras de água.



Fonte: PUBMED, 2022.

4 RESULTADOS

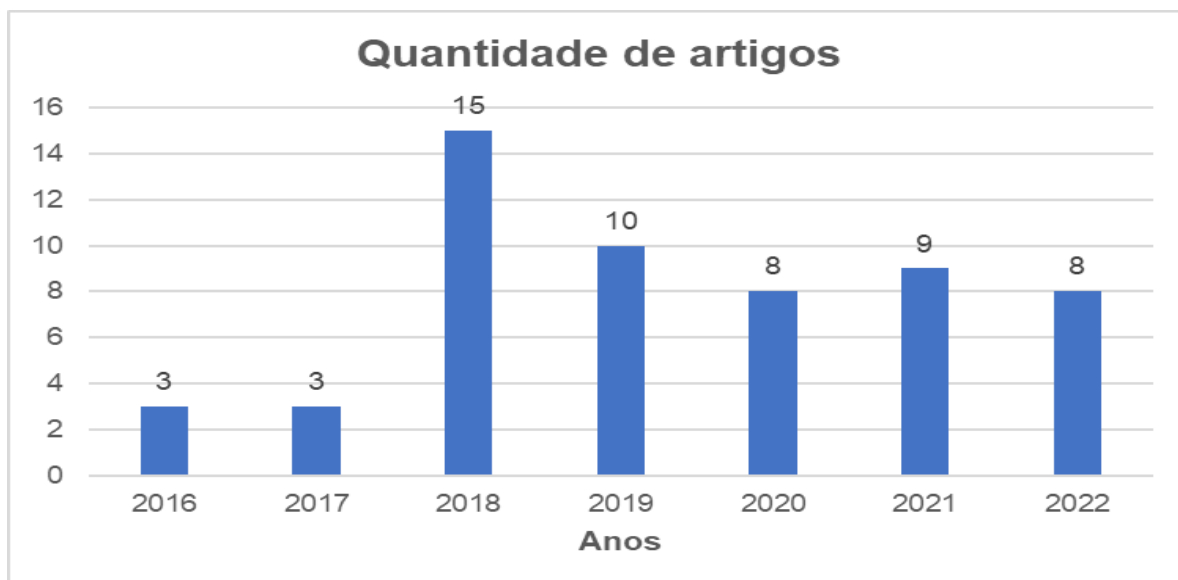
Nos últimos cinco anos e meio (2016-2022/junho), observa-se que os trabalhos acadêmicos relacionados com a temática sobre resistência antimicrobiana em *E. coli* isolada da água, tiveram oscilações no decorrer do tempo (PUBMED, 2022). Essa variação é demonstrada na Figura 02.

De acordo com figura supracitada, observamos que nos anos de 2018 a 2021, ocorreu um crescimento das publicações sobre a temática, isso possivelmente está relacionado com problemas de saneamento e tratamento de água, o que interfere na qualidade dos mananciais, e, coincidiu com o período da pandemia. Esse fato foi observado na pesquisa de Larson et al. (2018), que ao estudarem os patógenos fecais em água potável oriundas o sistema de abastecimento de comunidades rurais de Cajamarca, Peru, verificaram que a resistência apresentada em *E. coli*, estava relacionada com a falta de intervenções para melhorar a qualidade da água. Além disso, segundo os autores, é importante verificar a via de transmissão da poluição, especialmente quando apresenta bactérias resistentes a antimicrobianos, com o intuito de avaliar a extensão da disseminação de resistência. Outrossim, Rayasam et al. (2019) ao analisarem a água o sistema de abastecimento de água potável de Alibaug, Maharashtra, Índia, detectaram a presença de *E. coli* resistentes a antimicrobianos. Os autores ressaltaram a preocupação da presença de estirpes resistentes em sistema de tratamento de cidades pequenas, o que agrava diversos problemas para a saúde pública local.

Os trabalhos supracitados, ressaltam a importância de se estudar e realizar o monitoramento de estirpes ambientais com perfil de resistência e multirresistência. Dessa maneira, faz-se necessário intensificar as pesquisas sobre os micro-organismos resistentes, buscando entender como se desenvolvem e seus mecanismos de resistência e a difusão entre as pessoas, os animais e o meio ambiente. Essa avaliação deve ser realizada através de experimentos que envolvam os governos nacionais, organizações intergovernamentais, agências, organizações profissionais, organizações não governamentais, indústria e academia. Para que isso ocorra, uma associação deve ser realizada entre os centros de pesquisas, juntamente com os órgãos supracitados, a fim de obter mais investimentos, com o intuito de produzir novos medicamentos, ferramentas de diagnóstico, vacinas e outras intervenções. No entanto, de acordo com o Plano de Ação Global para o Enfrentamento a Resistência aos Antimicrobianos, concebido pela Organização Mundial da Saúde (OMS), muitas empresas interromperam os estudos, porque pesquisas e investimentos nessa área não são tão atrativos comparado a outros conteúdos (ESTRELA, 2018).

Outro ponto que merece atenção são os trabalhos relacionados com plasmídeos. A Figura 03 mostra os artigos relacionados com as palavras-chave resistência antimicrobiana, solo, água e plasmídeo. Observamos que quando se restringe as palavras de busca, o número de pesquisas decai, ficando evidente a restrições e a especificidade do assunto.

Figura 03 - Publicações sobre resistência antimicrobiana, solo, água e plasmídeo (2016-2022).



Fonte: PUBMED, 2022.

As pesquisas sobre plasmídeos é algo muito importante quando se trata da temática de resistência de estirpes ambientais, uma vez que, sua presença em bactérias isoladas de água e solo, pode nos mostrar a disseminação desse DNA circular no meio ambiente e verificar suas similaridades entre estirpes distintas. No gráfico 03, verificamos que nos anos de 2018 tiveram publicações consideráveis de artigos relacionados com a temática em relação aos demais anos.

Isso é um motivo de preocupação, uma vez que, a resistência às drogas antibacterianas pode ser codificada pelo cromossomo bacteriano ou em plasmídeos, o que facilita a difusão de genes. E é através desse mecanismo de intercâmbio genético que muitas bactérias se tornaram resistentes a múltiplas classes de agentes antimicrobianos, sendo este fenômeno denominado multirresistência (BEZERRA, et al., 2017). Isso é enfatizado na pesquisa de Tiedje et al. (2019), onde os autores apontaram que é amplamente reconhecido que o ambiente desempenha um papel importante na disseminação genes de resistência antimicrobianos relevantes, o que gera problemas na terapêutica humana e veterinária.

Essa problemática é visualizada na pesquisa de Suhartono; Savin; Gbur (2016), ao realizarem a extração de plasmídeos de *E. coli* relacionada a resistência sulfametoxazol-trimetoprim. Os autores associam que efluentes tratados contendo bactérias resistentes a antimicrobianos podem ser uma importante fonte de disseminação de genes. Bactérias resistentes podem carrear uma diversidade genética a diversos antimicrobianos. Nesse mesmo contexto, Bougnom et al. (2018), identificaram plasmídeos de resistência a fármacos de interesse médico em águas residuais usadas para agricultura urbana em Ouagadougou (Burkina Faso). Para os autores, as águas residuais utilizadas para a agricultura urbana, representam um alto risco de disseminação resistência antimicrobiana entre bactérias humanas e de animais.

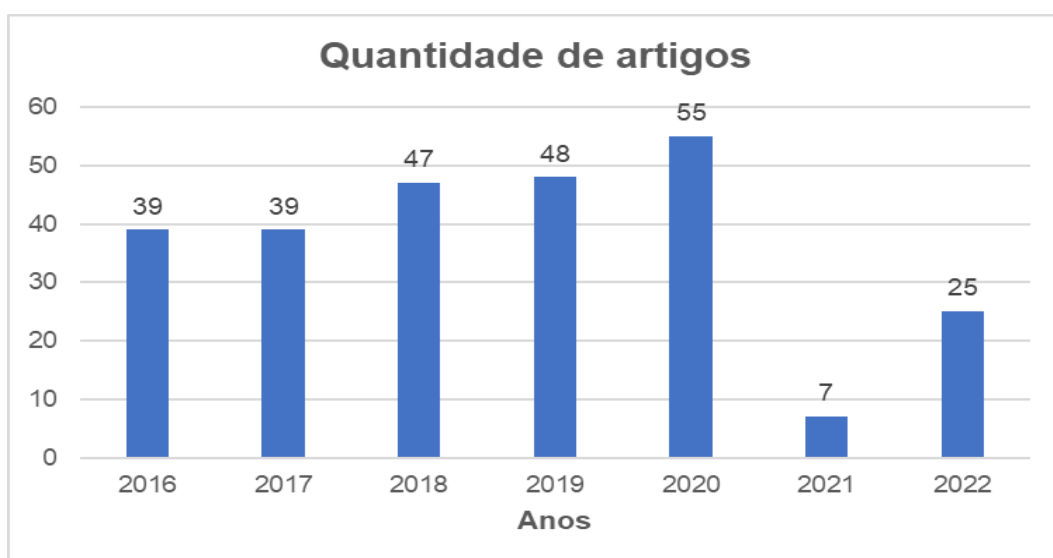
Ainda sobre a presença de plasmídeos, na pesquisa de Purohit et al. (2017) na Índia Central, foram estudados isolados de *E. coli* obtidos a partir de amostras de fezes de crianças de 1 a 3 anos e de água potável obtida de suas respectivas residências, com o objetivo de analisar os genes de resistência codificados por plasmídeos. Os autores verificaram que 57% de bactérias foram produtoras de beta-lactamases de espectro estendido (ESBL) nas fezes das crianças e 23% nos isolados ambientais. Além disso, a pesquisa observou a co-resistência frequente para os fármacos: penicilinas, cefalosporinas e quinolonas, e os genes *bla CTX-M-9* e *qnrS* foram os mais frequentes. Nesse sentido, a frequência da co-resistência de genes de resistência foi elevada, além da similaridade dos plasmídeos nos isolados de coliformes humanos e do ambiente.

Mediante ao que foi apresentado, os genes de resistência encontrados em micro-organismos presentes no solo e na água podem ser encontrados em várias partes do mundo e essa resistência pode ser transferida para patógenos humanos e esses genes podem ser carregados para os ambientes hospitalares causando sérios problemas (SERAFIM; RUIZ, 2018). Além dos plasmídeos, outro elemento genético móvel vem contribuindo para o favorecimento de micro-organismos resistentes, os integrons. Estes são pequenas estruturas que auxiliam na obtenção de genes de resistência aos antimicrobianos, principalmente em bactérias Gram-negativas (GOODMAN; GILMAN, 2010). O interesse em estudar esse elemento genético está relacionado com a sua importância para a saúde pública.

Os integrons classe 1 são mais reportados em bactérias da família Enterobacteriaceae, onde os estudos até então foram mais frequentes (DENG et al., 2015).

Diante do que relatado anteriormente, pesquisas sobre a detecção de integrons em estirpes ambientais devem ser mais frequentes. Assim, na Figura 04, observamos as publicações relacionadas com as seguintes palavras-chaves: resistência antimicrobiana, água, *E.coli* e integrons.

Figura 04 - Publicações sobre resistência antimicrobiana, resistência antimicrobiana, água, *E.coli* e integrons (2016-2022).



Fonte: PUBMED, 2022.

Verificamos que as pesquisas relacionadas com integrons vêm se intensificando com o passar dos anos (Figura 04). Porém em 2021, tivemos um decaimento dos trabalhos, que pode estar relacionado com o período da pandemia, e no ano de 2022, os números de artigos voltaram a subir. Outro fator que contribuiu para o aumento das pesquisas com integrons está relacionado com avanço das técnicas de sequenciamento de DNA, que permitem uma melhor caracterização dos elementos que os compõem, possibilitando o estudo de sua estrutura, bem como sua localização no genoma.

Trabalhos utilizando as ferramentas moleculares para detecção de integrons isolados de estirpes ambientais estão bem descritos na literatura. Chamosa et al. (2017), ao pesquisarem a presença dos genes *intl1* ambientais no GenBank em abril de 2015, identificaram 36 alelos ambientais incluindo 26 espécies pertencentes a 16 gêneros de *Proteobacteria* e *Actinobacteria* isolados, mostrando a ampla distribuição de integrons de classe 1 (que apresentam o gene *qacΔE1* que codifica a resistência a compostos de quaternário de amônio) na natureza. Ainda nesse sentido, Drigo et al. (2021) analisaram bactérias patogênicas em estação de tratamento de água e verificaram que estas apresentaram integrons de classe 1, onde concentra uma variedade de resistência a diferentes classes microbianas. Desse modo, a persistência do gene *intl1* nos isolados, deixa evidente a capacidade de recombinação genética das bactérias existente nessas águas, causando graves impactos na microbiota local. Ainda nessa mesma temática, Zhang et al. (2017) ao estudarem o coliformes termotolerantes oriundos de um Reservatório Huangqian de Tai'an na China, verificaram a presença de integrons e genes cassetes em *E.coli*. De acordo com os autores, micro-organismos que carregam essas estruturas oferecem um grande potencial de transmissão de resistência.

Assim faz-se a necessidade de um monitoramento de longo prazo desses micro-organismos em ambientes aquáticos, pois os impactos gerados são ainda desconhecidos. Além disso, programas de logística reversa de fármacos devem ser mais incisivos nos estados brasileiros, juntamente com os conselhos e órgãos públicos.

6 CONCLUSÃO

Diante ao que foi exposto concluímos que, se faz necessário pesquisas sobre a resistência antimicrobiana em estirpes ambientais devem ser cada vez mais realizadas, com o objetivo de monitorar e verificar quais fármacos estão mais presentes no meio ambiente; pois as consequências geradas ainda são desconhecidas. Nesse contexto, a utilização da biologia molecular elencada com a biotecnologia pode fornecer dados sobre quais os elementos genéticos móveis estão presentes nos ecossistemas aquáticos; além de serem ferramentas que podem auxiliar na determinação do grau de disseminação da resistência antimicrobiana nesses locais. Pois assim, poderemos buscar alternativas que venham a minimizar os impactos gerados pelos resíduos fármacos no meio ambiente. Além disso, uma forma de diminuir a entrada desses contaminantes no ambiente é através da realização de campanhas de conscientização sobre o descarte correto de medicamentos, com o intuito de minimizar os prejuízos que porventura possam trazer para saúde pública e ao meio ambiente; uma vez que os efeitos nos corpos hídricos e animais aquáticos merecerem estudos mais aprofundados, pois o impacto pode ser irreversível. Por fim, a resistência antimicrobiana é uma temática que deve ser vista com bastante atenção, pois as consequências no tratamento terapêutico podem comprometer a eficácia da prevenção e do tratamento contra micro-organismos patogênicos.

REFERÊNCIAS

- ASGHARPOUR, F.; MAHMOUD, S.; MARASHI, A.; MOULANA, Z. Molecular detection of class 1, 2 and 3 integrons and some antimicrobial resistance genes in *Salmonella* *Infantis* isolates. **Iranian Journal of Microbiology**, v. 10, n. 2, p. 104-110, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29997750/> . Acesso em: 10 abril. 2022.
- AMOS G.C.A; PLOUMAKIS S.; ZHANG L.; HAWKEY P.M.; GAZE W.H.; WELLINGTON E.M.H. The widespread dissemination of integrons throughout bacterial communities in a riverine system. **ISME J.** 2018 Mar;12(3):681-691. doi: 10.1038/s41396-017-0030-8. Epub 2018 Jan 26. PMID: 29374269; PMCID: PMC5864220
- AQUINO, S. F., BRAND E. M.F.; CHERNICHARO, C. A. L. Remoção de fármacos e desreguladores endócrinos em estações de tratamento de esgoto: revisão da literatura. **Eng.Sanit. Amb.**v .18, n.3, p.187-204, 2013.
- ARRUDA, K.L.S. **Resistência das Pseudomonas à Ciprofloxacina e sua Relação com a Saúde Ambiental.** Universidade Federal de Santa Catarina- UFSC. Florianópolis: 2013.
- BAHLIS, M.G.; SAND, S.V.D. **Avaliação do perfil de suscetibilidade a antimicrobianos de bactérias gram-negativas isoladas das águas do Rio dos Sinos, Esteio, RS.** Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, 2012.
- BARROS, J. P. **Análise temporal do perfil de RpoS em isolados de *Escherichia coli* de águas residuárias** (Dissertação de Mestrado). Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil, 2017.
- BARROS, A. L. R.; LEITE, M. F. A.; LUZ, R. L.; PINHEIRO, N. C. A.; DO CARMO, M. S.; MORAES, F. H. R.; FIGUEIREDO, P. de M. S. RESISTÊNCIA A METAIS PESADOS, ANTIMICROBIANOS E FORMAÇÃO DE BIOFILME EM CEPAS DE *ESCHERICHIA COLI* ISOLADAS DE PRAIAS DE SÃO LUIS - MARANHÃO. **Revista de Patologia Tropical / Journal of Tropical Pathology.** v. 43, n. 3, p. 277–289, 2014. DOI: 10.5216/rpt.v43i3.32213. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/iptsp/article/view/32213>. Acesso em: 10 maio. 2022.
- BEZERRA, W.G.A.; HORN, R.H.; SILVA, I.N.G.; TEIXEIRA, R.S.C.; LOPES, E.S.; ALBUQUERQUE, Á.H.; CARDOSO, W.C. Antibióticos no setor avícola: uma revisão sobre a resistência microbiana. **Archivos de Zootecnia**, v. 66, n. 254, p. 301-307. 2017.
- BILA, D. M.; DEZOTTI, M. Fármacos no meio ambiente. **Química Nova**, v. 26, n. 4, p. 523–530. 2003
- BORTOLI, J.; MACIEL, M. J.; SANTANA, E. R. R.; REMPEL C. Avaliação microbiológica da água em propriedades rurais produtoras de leite localizadas no Rio Grande do Sul, Brasil. **Rev. Brasileira de Higiene e Sanidade Animal**, Porto Alegre, v. 12, n. 1, p.39-53, mar. 2018.

BOUCHER.Y.; LABBATE, M.; KOENIG, J.E.; STOKES, H.W. Integrons: mobilizable platforms that promote genetic diversity in bacteria. **Trends Microbiol.** 2007 n.15, v.7., p.301-309. Jul;doi: 10.1016/j.tim.2007.05.004. Epub 2007 Jun 12. PMID: 17566739.

BOUGNOM, B. P.; ZONGO, C.; MCNALLY, A.; RICCI, V.; ETOA, F. X.; THIELE-BRUHN, S.; PIDDOCK, L. J. V. Wastewater used for urban agriculture in West Africa as a reservoir for antibacterial resistance dissemination. **Environ Res.** v.168, p.14-24 2019, Jan;. 2019. doi: 10.1016/j.envres.2018.09.022. Epub 2018 Sep 18. PMID: 30253312.

COSTA, G. dos S. .; BORGES , D. C. S. .; PEREIRA , W. A. . PLASMÍDEOS: definições, estudos atuais e sua influência na resistência bacteriana. **Scientia Generalis**, [S. l.], v. 1, n. S1, p. 4–4, 2020. Disponível em: <http://scientiageneralis.com.br/index.php/SG/article/view/59>. Acesso em: 15 abr. 2022.

CHAMOSA, L.S; ALVARES, V.E; NARDELLI, M; QUIROGA, M.P; CASSINI, M.H; CENTRÓN, D. A Transferência genética de resistência antimicrobiana lateral é ativa em ambiente aberto. **Scientific Reports**, v.7, 2017.

CHAVEZ, G.L.D.; SALES, R.; LOBO, L. O. Descarte de medicamentos vencidos e em desuso: um levantamento do comportamento dos consumidores em São Mateus/ES. **Revista eletrônica em gestão, educação e tecnologia ambiental**, v. 19, n. 2, p. 1083-1096, 2015.

DENG Y, BAO X, JI L, CHEN L, LIU J, MIAO J, CHEN D, BIAN H, LI Y, YU G. Resistance integrons: class 1, 2 and 3 integrons. **Ann Clin Microbiol Antimicrob.**, n.20; v.14, 2-11, Oct 2015 doi: 10.1186/s12941-015-0100-6. PMID: 26487554; PMCID: PMC4618277.

DRIGO,. B.; BRUNETTI, G.; ALEER, S. C.; BELL, J. M.; SHORT, M. D.; VASILEIADIS, S.; TURNIDGE, J.; MONIS, P.; CUNLIFFE, D.; DONNER, E. Inactivation, removal, and regrowth potential of opportunistic pathogens and antimicrobial resistance genes in recycled water systems. **Water Res.** Aug 2021 v.201, p.117324.aug, 2021. doi: 10.1016/j.watres.2021.117324. Epub 2021 Jun 4. PMID: 34242935.

ESTRELA, T. S. (2018). **Resistência antimicrobiana: enfoque multilateral e resposta brasileira. Assessoria de Assuntos Internacionais de Saúde**, 20, 1998–2018.

FENT, K.; WESTON, A.; CAMINADA, D. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. **Aquatic Toxicology**, v.76, n. 2, p. 122–159, 2006.

GIL, A.C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 4. ed. São Paulo: Atlas; 2006.

GILLINGS, M.; YAN, B.; LABBATE, M.; HOLMES, A. KRISHNAN, S.; HOLLEY, M.; STOKES H. W. The evolution of class 1 integrons and the rise of antibiotic resistance. **Journal of Bacteriology**, v. 190, n. 14, p. 5095–5100, jul. 2008.

GILLINGS, M. R. Integrons: past, present, and future. *Microbiology and molecular biology reviews* : **MMBR**, v. 78, n. 2, p. 257–77, jun. 2014. 11

LIMA, C.C.; BENJAMIM, S.C.C.; SANTOS, R.F.S. Mecanismo de resistência bacteriana frente aos fármacos: uma Revisão. *CuidArte Enfermagem*. São Paulo. Campinas: 2017.

HOUTMAN, C. J. Emerging contaminants in surface waters and their relevance for the production of drinking water in Europe. **Journal of Integrative Environmental Sciences**, v. 7, n. 4, p. 271–295, 2010.

MARCONI, M. A.; LAKATOS, E. M. **Técnicas de pesquisa: planejamento e execução de pesquisas, amostragens e técnicas de pesquisas, elaboração, análise e interpretação de dados**. 6ª edição, São Paulo: Atlas, 2007.

MARTINS, A., SILVA, R. A.; FERREIRA, L. O.; LICATE, M. M.; DELAFIORI, C. R.; PÔRTO, S. F. Resistência a antimicrobianos de enterobactérias isoladas de águas destinadas ao abastecimento público na região centro-oeste do estado de São Paulo, Brasil. **Rev Pan-Amaz Saude** [online]. 2019, vol.10 [citado 2021-03-26], e201900065. Disponível em: <http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-62232019000100014&lng=pt&nrm=iso>. Epub 08-Nov-2019. ISSN 2176-6215. <http://dx.doi.org/10.5123/s2176-6223201900065>

MAZEL, D. Integrons: agents of bacterial evolution. *Nature reviews. Microbiology*, v. 4, n. 8, p. 608–20, ago. 2006.

MIMS C. **Microbiologia Médica**. 2a edição. São Paulo: Editora Manole Ltda, 1999. p.34- 35.

NOGUERA-OVIEDO, K.; AGA, D. S. Lessons learned from more than two decades of research on emerging contaminants in the environment. **Journal of Hazardous Materials**, v. 316, n. 5, p. 242–251, 2016.

PAL A.; HE, Y.; JEKEL, M.; REINHARD, M.; GIN, K. Y. Emerging contaminants of public health significance as water quality indicator compounds in the urban water cycle. **Environment International**, v. 71, p. 46–62, 2014.

PINTO, G.M.; SILVA, K. R.; PEREIRA, R. F. A. B.; SAMPAIO, S. I. Estudo do descarte residencial de medicamentos vencidos na região de Paulínia (SP), Brasil. **Engenharia Sanitária Ambiental**, v.19, n. 3p. 219-224,2014.

PORTUGAL, D. S. C. G. **Prevalência de bactérias resistentes a antimicrobianos em água natural** (Dissertação de Mestrado). Universidade do Porto, Portugal. 2015.

PROIA, L., ANZIL, A.; SUBIRATS, J.; BORREGO, C.; FARRÈ, M.; LLORCA, M., BALCÁZAR, J. L.; PIERRE, S. Antibiotic resistance along an urban river impacted by treated wastewaters. **Science of The Total Environment**, v.628, p.453-466, 2018.

PUROHIT, M.R.; CHANDRAN, S.; SHAH, H.; DIWAN, V.; TAMHANKAR, A.J.; LUNDBORG, C.S. Resistência a antibióticos em uma comunidade rural indiana: um estudo de observação "One-Health" sobre coliformes comensais de seres humanos, animais e água. **International Journal of Environmental Research and Public Health**. v.14, p.386-399, 2017.

RAMJREZ C., PINO C., GONZÁLES G., BELLO H., DOMINGUEZ M., MELLA S., ZEMELMAN R., YOUNGÓ H. K, AMYES S. G. B., Presencia de integrones o y su relación trapaceiro resistencia de la um tercera cefalosporinas generación en cepas de *Acinetobacter baumannii* de origem nosocomial. **Rev méd. Chile**. 128 (8). 2000.

SERAFIM, V. J.; RUIZ, P. L. G. GENES BACTERIANOS DE RESISTÊNCIA NO MEIO AMBIENTE **Revista Científica**, v. 1 n. 1 (2018) 1-10.

SILVA, N. Técnica de isolamento e identificação de *Escherichia coli* em resíduos sólidos. **Universitas**. v. 2, n.1, p. 305-09, 2006.

SCHRIKS, M.; HERINGA, M.B.; VAN DER KOOL, M. M.; DE VOOGT, P., VAN WEZEL A. P. Toxicological relevance of emerging contaminants for drinking water quality. **Water Research**, v. 44, n. 2, p. 461–76, 2010.

SUHARTONO, S.; SAVIN, M.; GBUR, E. E. Genetic redundancy and persistence of plasmid-mediated trimethoprim/sulfamethoxazole resistant effluent and stream water *Escherichia coli*. **Water Res**. 2016 Oct 15;103:197-204. doi: 10.1016/j.watres.2016.07.035. Epub 2016 Jul 18. PMID: 27455416.

TIEDJE, J. M.; FANG, W.; MANAIA, C. M.; VIRTÀ, M.; SHENG, H.; LIPING, M. A.; TONG, Z.; TOPP, E. Antibiotic Resistance Genes in the Human-Impacted Environment: A One Health Perspective. **Pedosphere**, v. 29, p. 273–282, 2019

TRENTINI, M.; PAIM, L. **Pesquisa em Enfermagem. Uma modalidade convergente-assistencial**. Florianópolis: Editora da UFSC, 1999.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. 8. ed. Porto Alegre: Artmed,2005. ISBN 978-85-363-0488-5.

WAGNER, F. S. **Perfil antimicrobiano de cepas de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa* isoladas do Rio Tubarão/SC** (Trabalho de Conclusão de Curso).Universidade do Sul de Santa Catarina, Tubarão, SC, Brasil.2018

WOODFORD N.; WAREHAM, DAVID. W.; GUERRA, B.; TEALE, C. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and non-Enterobacteriaceae from animals and the environment: an emerging public health risk of our own making? **J. Antimicrob Chemother**. v. 69, n. 2, p. 287-289, 2014.