

# Resistência a antimicrobianos de enterobactérias isoladas de águas destinadas ao abastecimento público na região centro-oeste do estado de São Paulo, Brasil

## Antimicrobial resistance of enterobacteria isolated from water intended for public supply in the Midwest region of São Paulo State, Brazil

André Martins<sup>1</sup> , Rosângela Aguilar Silva<sup>2</sup> , Luci Occhi Ferreira<sup>2</sup> , Marina Madalena Licate<sup>2</sup> , Cláudia Regina Delafiori<sup>1</sup> , Salete França Pôrto<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Instituto Adolfo Lutz, Núcleo de Ciências Biomédicas, Marília, São Paulo, Brasil

<sup>2</sup> Instituto Adolfo Lutz, Núcleo de Ciências Químicas e Bromatológicas, Marília, São Paulo, Brasil

### RESUMO

**OBJETIVOS:** Isolar e identificar enterobactérias resistentes a antimicrobianos de águas para consumo humano na região centro-oeste do estado de São Paulo, Brasil. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Foram analisadas 3.726 amostras de águas de 62 municípios dessa região, provenientes do sistema público de abastecimento e de poços como soluções alternativas coletivas. As amostras positivas para coliformes totais e/ou *Escherichia coli* foram semeadas em Ágar MacConkey, para isolamento e identificação. Avaliaram-se as enterobactérias isoladas para detecção de resistência a antimicrobianos e produção de  $\beta$ -lactamase de espectro expandido. **RESULTADOS:** Das 67 amostras de águas de 29 municípios com crescimento de enterobactérias foram resistentes: 21 (31,34%) a pelo menos um antimicrobiano, sete (10,43%) a duas classes de antimicrobianos, três (4,47%) a três classes e uma (1,49%) a quatro classes. A droga que apresentou o maior número de amostras bacterianas resistentes foi a cefoxitina (12), seguida por cefalotina (oito), cefotaxima (cinco), ticarcilina + clavulanato (quatro), aztreonam (quatro), ácido nalidíxico (três) e ampicilina + sulbactam (três). As cefalosporinas de segunda geração apresentaram o maior número de amostras bacterianas resistentes (12; 32,43%), seguido pelas penicilinas (10; 14,92%) e cefalosporinas de primeira geração (8; 25,81%). Três (4,47%) amostras foram resistentes a três classes de antimicrobianos e uma (1,49%), a quatro classes. **CONCLUSÃO:** As águas para consumo podem ser fonte de disseminação de bactérias Gram-negativas resistentes e multirresistentes, caracterizando um problema de saúde pública e sendo importante o tratamento adequado das águas e o monitoramento dos sistemas de abastecimento público, para a detecção de bactérias resistentes a antimicrobianos.

**Palavras-chave:** Antibacterianos; Farmacorresistência Bacteriana; Água Potável; Enterobacteriaceae.

### ABSTRACT

**OBJECTIVES:** To isolate and identify antimicrobial-resistant enterobacteria from drinking water in the Midwest region of São Paulo State, Brazil. **MATERIALS AND METHODS:** A total of 3,726 water samples from public supply system and collective wells from 62 municipalities were analyzed. Positive samples for total coliforms and/or *Escherichia coli* were seeded on MacConkey Agar for isolation and identification. Isolated enterobacteria were evaluated for antimicrobial resistance detection and expanded spectrum  $\beta$ -lactamase production. **RESULTS:** From a total of 67 water samples from 29 municipalities with growth of enterobacteria, 21 (31.34%) were resistant to at least one antimicrobial, seven (10.43%) to two classes of antimicrobials, three (4.47%) to three classes, and one (1.49%) to four classes. The drug with the highest number of resistant bacterial samples was cefoxitin (12), followed by cephalothin (eight), cefotaxime (five), ticarcillin + clavulanate (four), aztreonam (four), nalidixic acid (three), and ampicillin + sulbactam (three). Second generation cephalosporins showed the largest number of resistant bacterial samples (12; 32.43%), followed by penicillins (10; 14.92%), and first generation cephalosporins (8; 25.81%). Three (4.47%) samples were resistant to three classes of antimicrobials and one (1.49%) to four classes. **CONCLUSION:** Drinking water can be a source of spread of resistant and multiresistant Gram-negative bacteria, characterizing a public health problem. Proper water treatment and monitoring of public water supply systems are important to detect antimicrobial resistant bacteria.

**Keywords:** Anti-Bacterial Agents; Bacterial Drug Resistance; Drinking Water; Enterobacteriaceae.

### Correspondência / Correspondence:

André Martins  
Instituto Adolfo Lutz  
Rua Lima e Costa, 1630. Bairro: Alto Cafezal. CEP: 17506-210 – Marília, São Paulo, Brasil – Tel.: +55 (14) 3433-1488  
E-mail: andre.martins01@yahoo.com.br

## INTRODUÇÃO

As enterobactérias são um grupo de bacilos Gram-negativos constituintes da microbiota de seres humanos e animais e estão associadas a diversos processos patogênicos<sup>1</sup>. São isoladas de diferentes ambientes e, quando presentes em águas para consumo humano, são indicativas de contaminação por fezes<sup>2</sup>.

Desde os anos 1980, as infecções causadas por esses microrganismos se tornaram um problema de saúde pública, devido ao surgimento de amostras multirresistentes a diversas classes de antimicrobianos, limitando as opções terapêuticas<sup>3</sup>. O aumento do número de amostras bacterianas resistentes pode ser explicado pela pressão seletiva decorrente do uso indiscriminado de antimicrobianos na prática clínica, na pecuária e a consequente contaminação ambiental<sup>4</sup>.

A presença de bactérias resistentes aos antimicrobianos em águas é um fenômeno bem descrito na literatura científica. Woodford et al.<sup>5</sup> descreveram a presença de bactérias multirresistentes e genes que codificam resistência aos antimicrobianos em várias fontes de águas residuais e para consumo humano. Essas bactérias podem ser originárias de contaminação antrópica e resultantes da pressão de seleção decorrente da contaminação ambiental por antibióticos<sup>6</sup>. No ambiente aquático, pode haver também a transferência de elementos genéticos que codificam resistência, principalmente em sedimentos, o que colabora para a disseminação de bactérias multirresistentes, bem como para a manutenção desses elementos no ambiente<sup>6</sup>.

Os mecanismos de resistência em enterobactérias, como a produção de  $\beta$ -lactamases de espectro expandido (*extended-spectrum  $\beta$ -lactamase* – ESBL), metalo- $\beta$ -lactamases e carbapenemases, são mediados principalmente por elementos genéticos móveis, como plasmídios<sup>7</sup>, o que justifica a preocupação com o isolamento de enterobactérias resistentes a antimicrobianos em águas, uma vez que existe a possibilidade de contaminação e posterior colonização de indivíduos por esses microrganismos<sup>8</sup>, assim como a transferência de plasmídios e *integrans* contendo elementos de resistência antimicrobiana no intestino humano<sup>9</sup>.

Existem diversos relatos de isolamento de bactérias resistentes e multirresistentes aos antibióticos em águas para abastecimento público e em soluções alternativas de abastecimento. Em estudo realizado por Coleman et al.<sup>10</sup>, 16,9% dos isolados de *Escherichia coli*, provenientes de poços do estado de Alberta, no Canadá, foram resistentes a pelo menos um antibiótico. Bactérias multirresistentes também estão presentes em águas para consumo humano. O isolamento de enterobactérias produtoras de ESBL, enzima que hidrolisa cefalosporinas, penicilinas e monobactâmicos, foi relatado por Abera et al.<sup>11</sup> em amostras de água colhidas em domicílios atendidos pelo sistema de distribuição de águas de Bahi Dar, na Etiópia. Subba et al.<sup>12</sup> também descreveram altas taxas de multirresistência de *E. coli* isolada de águas encanadas, poços e nascentes utilizadas para consumo

no Nepal. O isolamento de *E. coli* produtora de ESBL em águas para consumo também foi descrito em Bangladesh, com positividade de 26% em 233 cepas de *E. coli* provenientes de águas de tubulação para abastecimento, além de 36% dos isolados classificados como multirresistentes<sup>13</sup>.

No Brasil, alguns autores relataram a presença de enterobactérias resistentes aos antimicrobianos em águas para consumo humano e corpos d'água. Gomes-Freitas et al.<sup>14</sup> descreveram a presença de amostras bacterianas resistentes à ampicilina, tetraciclina e ciprofloxacina em amostras de águas de bebedouros escolares. A presença de bactérias oportunistas resistentes e multirresistentes também foi descrita em amostras de água mineral à venda em supermercados do interior do estado de São Paulo<sup>15</sup>. No estado do Rio de Janeiro, foram isoladas bactérias multirresistentes no sistema lacustre de Jacarepaguá e da baía da Guanabara, com a presença de patógenos, como *Shigella* sp. e *Vibrio cholerae*, resistentes a antimicrobianos<sup>16</sup>. A presença de bactérias produtoras de ESBL, em águas contaminadas por efluentes hospitalares, foi relatada na Região Sul do Brasil<sup>17,18</sup>. No estado de São Paulo, foram detectadas enterobactérias produtoras de carbapenemase em efluentes hospitalares e nos Rios Tietê e Pinheiros, os mais importantes da cidade de São Paulo<sup>19,20</sup>.

Genes responsáveis por resistência aos antibióticos provenientes de bactérias patogênicas e ambientais podem ser isolados em águas para abastecimento. Embora a presença desses genes na natureza seja anterior ao surgimento da antibioticoterapia<sup>21</sup>, sua presença também pode ser relacionada a uma pressão de seleção pela contaminação por antimicrobianos ou à transferência horizontal de genes entre diferentes gêneros de bactérias<sup>21</sup>. Su et al.<sup>22</sup> detectaram genes responsáveis pela resistência à tetraciclina, sulfonamidas, macrolídeos, cloranfenicol e quinolonas em águas para consumo humano no sul da China em todas as fases de tratamento até a distribuição domiciliar. Genes codificadores de  $\beta$ -lactamases também foram detectados em águas de poços da região norte da Itália<sup>23</sup>, e em uma amostra bacteriana de *E. coli* proveniente de uma amostra de água tratada do nordeste da França<sup>24</sup>.

O isolamento de genes codificadores de carbapenemases em águas para abastecimento também já foi descrito. Em estudo realizado por Rathinasabapathi et al.<sup>25</sup>, foram detectados genes responsáveis pela produção da *New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase* em três amostras de águas tratadas com cloro antes da distribuição para consumo.

Dessa forma, a detecção de enterobactérias resistentes aos antimicrobianos em águas para consumo humano é um indicador de contaminação antrópica no ambiente, bem como um potencial problema de saúde pública. Assim, o objetivo deste trabalho foi isolar e identificar enterobactérias resistentes a antimicrobianos e produtoras de ESBL, isoladas de águas para consumo humano, provenientes de diferentes sistemas de

abastecimento público e de soluções alternativas de abastecimento da região centro-oeste do estado de São Paulo.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### COLETA DAS AMOSTRAS E DETERMINAÇÃO DA COLIMETRIA

No período de fevereiro a novembro de 2015, 3.729 amostras de água de 62 municípios da região centro-oeste do estado de São Paulo (Figura 1) foram analisadas, pelo Instituto Adolfo Lutz de Marília, quanto à positividade para coliformes totais e/ou *E. coli* pela técnica de substrato cromogênico e fluorogênico Colilert (IDEXX Laboratories Inc., Westbrook, Maine, EUA). As amostras provenientes do sistema de abastecimento público foram coletadas após o tratamento nos pontos de entrada das edificações (cavalete) ou nos casos de soluções alternativas coletivas, direto do poço, em frascos estéreis de 120 mL, mantidos sob refrigeração até o momento do processamento.



**Figura 1** – Região geográfica do estudo destacada no mapa do estado de São Paulo, Brasil

### ISOLAMENTO E IDENTIFICAÇÃO

As amostras de água positivas para coliformes totais e/ou *E. coli* foram repicadas por estriamento em placas de Petri contendo Ágar MacConkey e incubadas por 18–24 h para isolamento. Uma única colônia de cada população morfológicamente semelhante foi identificada por técnicas bioquímicas clássicas de microbiologia até o nível de gênero<sup>1,26</sup>.

### DETECÇÃO DA RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS E PRODUÇÃO DE ESBL

Para a detecção de resistência às drogas, foi empregada a técnica de difusão a partir do disco<sup>27</sup>. Foram avaliadas as seguintes classes de antimicrobianos: aminoglicosídeos (amicacina e gentamicina), monobactâmicos (aztreonam), cefalosporinas (ceftazidima, cefpodoxima, cefotaxima, cefepima, cefoxitina e cefalotina), carbapenêmicos (ertapeném, imipeném e meropeném), fluoroquinolonas (ácido nalidíxico e norfloxacina) e associações de

penicilinas e inibidores de  $\beta$ -lactamase (amoxicilina + ácido clavulânico, ampicilina + sulbactam e ticarcilina + clavulanato). As amostras de enterobactérias foram consideradas sensíveis, com resistência intermediária ou resistentes, de acordo com os pontos de corte definidos pelo manual do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) de 2017<sup>28</sup>, exceto para a cefalotina, que não possui ponto de corte determinado por esse manual, onde foram empregados os pontos de corte determinados pelo CLSI publicado em 2015<sup>29</sup>. A detecção de ESBL foi realizada pela técnica de disco aproximação, com disco de amoxicilina + ácido clavulânico<sup>30</sup>.

## RESULTADOS

### AMOSTRAS

Do total de 3.726 amostras de água analisadas no período do estudo, 67 amostras de 29 municípios da região centro-oeste do Estado foram positivas para coliformes totais e/ou *E. coli* e incluídas neste estudo. Dessas, apenas duas foram obtidas de poços de soluções alternativas coletivas.

### ISOLAMENTO E IDENTIFICAÇÃO

Os gêneros isolados com maior frequência foram: *Enterobacter* sp. (28), *E. coli* (19), *Klebsiella* sp. (sete), *Edwardsiella* sp. (quatro), *Proteus* sp. (três), *Citrobacter* sp. (dois), *Providencia* sp. (dois), *Salmonella* sp. (um) e *Serratia* sp. (um) (Tabela 1).

### DETECÇÃO DA RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS E PRODUÇÃO DE ESBL

Das 67 amostras bacterianas analisadas, 21 (31,34%) foram resistentes a pelo menos um agente antimicrobiano. As cefalosporinas de segunda geração apresentaram o maior número de cepas resistentes (32,43%), seguidas pelas penicilinas (14,92%) (Tabela 2). Quando agrupados por classes, três amostras bacterianas (4,47%) foram resistentes a cefalosporinas de primeira e segunda gerações, duas (2,99%) a cefalosporinas de primeira e segunda gerações + penicilinas, duas (2,99%) a cefalosporinas de terceira geração + monobactâmicos, uma (1,49%) a cefalosporinas de segunda geração + penicilinas, uma (1,49%) a cefalosporinas de primeira, segunda e terceira gerações + ácido nalidíxico, uma (1,49%) a cefalosporinas de segunda e terceira gerações + penicilinas + monobactâmicos e uma (1,49%) a cefalosporinas de primeira, segunda e terceira gerações + penicilinas + fluoroquinolonas + monobactâmicos.

A cefoxitina foi o antimicrobiano testado que apresentou o maior número de cepas resistentes (12), seguido por cefalotina (oito), cefotaxima (cinco), ticarcilina + clavulanato e aztreonam (quatro cada), ampicilina + sulbactam e ácido nalidíxico (três cada), amoxicilina + ácido clavulânico, norfloxacina e cefpodoxima (um, cada) (Tabela 1). A cefalotina apresentou o maior número de isolados com resistência intermediária, seguido por ácido nalidíxico, imipeném e gentamicina (Tabela 2).

**Tabela 1** – Enterobactérias resistentes aos antimicrobianos isoladas de águas para consumo humano na região centro-oeste do estado de São Paulo, Brasil

Enterobactérias	Gênero	N	Aminoglicosídeos*		Carbapenêmicos†		Cefalosporinas				Penicilinas			Fluoroquinolonas			Monobactâmicos	
			KF (1º)	FOX (2º)	CAZ (3º)	CPD (3º)	CTX (3º)	FEP (4º)	AMC	SAM	TIM	NA	NOR	ATM				
<i>Citrobacter</i> sp.		2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Escherichia coli</i>		19	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1	1	2	1	1	1	1
<i>Edwardiella</i> sp.		4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
<i>Enterobacter</i> sp.		28	-	-	-	-	-	1	-	-	-	ERI	ERI	3	-	-	-	1
<i>Klebsiella</i> sp.		7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
<i>Proteus</i> sp.		3	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	1	-	-	-	-	1
<i>Providencia</i> sp.		2	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1
<i>Salmonella</i> sp.		1	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-
<i>Serratia</i> sp.		1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total		67	-	-	-	-	8	12	-	1	5	1	3	4	3	1	1	4

Sinal convencional utilizado: – Dado numérico igual a zero, não resultante de arredondamento; N: Número de isolados bacterianos; \*: Amicacina e gentamicina; †: Ertapeném, imipeném e meropeném; KF: Cefalotina; FOX: Cefoxitina; CAZ: Cefazidima; CPD: Cefpodoxima; CTX: Cefotaxima; FEP: Cefepima; AMC: Amoxicilina + ácido clavulânico; SAM: Ampicilina + sulbactam; TIM: Ticarcilina + clavulanato; NA: Ácido nalidixico; NOR: Norfloxacin; ATM: Aztreonam; ERI: Espécie que apresenta resistência intrínseca ao antimicrobiano avaliado.

A espécie *E. coli* apresentou o maior número de cepas com resistência intermediária (oito), sendo cinco dessas apenas à cefalotina, uma à gentamicina e ao meropeném, respectivamente, e uma ao imipeném e ao ácido nalidíxico. Dos cinco isolados de *Enterobacter* sp. com resistência intermediária, dois foram resistentes à cefpodoxima, um ao ácido nalidíxico e à cefpodoxima, um ao ácido nalidíxico e um ao imipeném; uma cepa de *Edwardsiella* sp. expressou resistência intermediária à cefpodoxima e à cefalotina e uma apenas à cefalotina. Foi detectado um isolado de *Proteus* sp. com resistência intermediária à amicacina, gentamicina, ertapeném

e imipeném; um de *Providencia* sp. com resistência intermediária à cefpodoxima, cefepima e norfloxacina; e um de *Salmonella* sp. expressou resistência intermediária ao aztreonam. As outras espécies isoladas no estudo não apresentaram cepas com resistência intermediária a qualquer dos antimicrobianos testados.

Nenhum dos isolados foi produtor de ESBL, e a maioria (14,94%) das amostras de enterobactérias que apresentou algum tipo de resistência foi resistente a apenas uma classe de antimicrobiano; contudo, uma (1,49%) amostra de *E. coli* foi resistente a quatro classes (Tabela 3).

**Tabela 2** – Resistência, por classe de antimicrobianos, de enterobactérias isoladas de águas para consumo humano na região centro-oeste do estado de São Paulo, Brasil

Classe de antimicrobiano	Sensível		Resistência intermediária		Resistente	
	N	%	N	%	N	%
Aminoglicosídeos	65	97,01	2	2,99	–	–
Carbapenêmicos	63	94,03	4	5,97	–	–
Cefalosporinas 1ª geração*	16	51,61	7	22,58	8	25,81
Cefalosporinas 2ª geração*	24	64,87	1	2,70	12	32,43
Cefalosporinas 3ª geração	62	92,54	–	–	5	7,46
Cefalosporinas 4ª geração	66	98,51	1	1,49	–	–
Fluoroquinolonas	57	85,08	5	7,46	5	7,46
Monobactâmicos	62	92,54	1	1,49	4	5,97
Penicilinas	57	85,08	–	–	10	14,92

Sinal convencional utilizado: – Dado numérico igual a zero, não resultante de arredondamento; \*: Espécies com resistência intrínseca não foram avaliadas; N: Número de amostras bacterianas.

**Tabela 3** – Resistência e multiresistência às classes de antimicrobianos testadas em enterobactérias provenientes de águas para abastecimento público da região centro-oeste do estado de São Paulo, Brasil

Enterobactérias	OR		1R		2R		3R		4R		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>Citrobacter</i> sp.	2	2,98	–	–	–	–	–	–	–	–	2	2,98
<i>Escherichia coli</i>	13	19,40	4	6,00	1	1,49	–	–	1	1,49	19	28,38
<i>Edwardsiella</i> sp.	1	1,49	2	2,98	1	1,49	1	1,49	–	–	5	7,45
<i>Enterobacter</i> sp.	24	35,82	3	4,47	1	1,49	–	–	–	–	28	41,78
<i>Klebsiella</i> sp.	4	6,00	–	–	1	1,49	1	1,49	–	–	6	8,98
<i>Proteus</i> sp.	–	–	1	1,49	1	1,49	1	1,49	–	–	3	4,47
<i>Providencia</i> sp.	1	1,49	–	–	1	1,49	–	–	–	–	2	2,98
<i>Salmonella</i> sp.	–	–	–	–	1	1,49	–	–	–	–	1	1,49
<i>Serratia</i> sp.	1	1,49	–	–	–	–	–	–	–	–	1	1,49
Total	46	68,67	10	14,94	7	10,43	3	4,47	1	1,49	67	100,00

OR: Sensível a todos os antimicrobianos; 1R: Resistente a uma classe de antimicrobianos; 2R: Resistente a duas classes de antimicrobianos; 3R: Resistente a três classes de antimicrobianos; 4R: Resistente a quatro classes de antimicrobianos; N: Número de amostras bacterianas. Sinal convencional utilizado: – Dado numérico igual a zero, não resultante de arredondamento.



## DISCUSSÃO

A presença de microrganismos resistentes aos antimicrobianos em águas para consumo humano se caracteriza como um problema de saúde pública, pelo perigo de disseminação de cepas resistentes e consequente colonização dos indivíduos expostos<sup>8</sup>. Neste estudo, o gênero *Enterobacter* sp. foi o mais isolado de águas para consumo humano, o que pode estar relacionado com a capacidade de formação de biofilme durante o processo de tratamento, dificultando a ação do cloro no tratamento da água<sup>31</sup>. Mais da metade das amostras de enterobactérias desta pesquisa foram resistentes a pelo menos uma classe de antimicrobianos, resultado inferior ao descrito na África e na Europa<sup>2,32</sup>, em águas para consumo humano, e superior ao encontrado por Gomes-Freitas et al.<sup>14</sup> no Brasil.

A cefalotina e a cefoxitina (cefalosporinas de primeira e segunda gerações) foram as drogas que tiveram a maior taxa de amostras bacterianas resistentes, possivelmente por serem antibióticos de uso amplo há muitos anos para o tratamento de infecções comunitárias e hospitalares, e com mecanismos genéticos de resistência bacteriana disseminados entre as espécies da família Enterobacteriaceae<sup>33</sup>. A resistência às cefalosporinas de terceira geração foi detectada em cinco amostras e nenhuma foi resistente à cefepima, uma cefalosporina de quarta geração. Dados similares foram relatados por Talukdar et al.<sup>13</sup>, em estudo com amostras de *E. coli* provenientes de águas encanadas de Daka, Bangladesh, onde descreveram 9% de resistência à cefotaxima, uma cefalosporina de terceira geração. Embora, neste trabalho, a prevalência de resistência às cefalosporinas mais recentes tenha sido baixa, AbdelRahim et al.<sup>34</sup> descreveram 81,5% de resistência à cefepima em amostras de enterobactérias isoladas em águas para consumo no Egito. As taxas de resistência ao grupo das penicilinas foram baixas, similares aos dados descritos por Gomes-Freitas et al.<sup>14</sup> em amostras de águas provenientes de bebedouros de uma escola no interior do estado de Goiás, Brasil.

Apenas duas amostras bacterianas foram resistentes ao ácido nalidíxico, número inferior ao descrito por Talukdar et al.<sup>13</sup> na cidade de Daka, Bangladesh, que apresentou um total de 37% de *E. coli* resistentes a essa droga; mas similar ao obtido por Coleman et al.<sup>10</sup> com *E. coli*, que relataram apenas 0,5% de resistência a esse antimicrobiano. Os mesmos autores<sup>10</sup> descrevem baixa taxa de resistência para os aminoglicosídeos, o que diverge do presente estudo, que descreveu a totalidade de isolados sensíveis a esse grupo de antibióticos. A resistência ao aztreonam foi detectada em 5,97% das amostras, dado inferior ao descrito por Oliveira e Van Der Sand<sup>17</sup> em isolados de águas de superfícies, em um estudo no sul do Brasil.

A resistência a três ou mais classes de antimicrobianos é denominada multirresistência e se caracteriza como um problema de saúde pública por diminuir as opções terapêuticas em um processo infeccioso<sup>35</sup>. Neste trabalho, uma amostra de *Proteus* sp. e uma de *Salmonella* sp. foram resistentes a três classes de antimicrobianos, respectivamente; e uma amostra de *E. coli* apresentou

resistência a quatro classes de antimicrobianos. Isolados multirresistentes são descritos com maior frequência em águas residuais<sup>6</sup>, mas também podem ser isolados de águas de superfície e para consumo humano, como nascentes e água mineral engarrafada<sup>15,36</sup>, o que pode expor a população à colonização por bactérias resistentes e multirresistentes a antibióticos<sup>8</sup>. Em um estudo com cepas de *E. coli* provenientes de soluções alternativas, Coleman et al.<sup>10</sup> descreveram 22% de resistência a uma ou duas classes de antibióticos e 14% de isolados multirresistentes, valores superiores aos descritos neste estudo.

Muitas bactérias tornam-se multirresistentes pela aquisição de elementos genéticos codificadores de enzimas que hidrolisam antibióticos, como é o caso da ESBL e das carbapenemases<sup>7</sup>. Neste trabalho, nenhuma amostra foi produtora de ESBL pelo método fenotípico utilizado; contudo, estudos detectaram a presença de genes codificadores de ESBL em diversos grupos bacterianos isolados de águas no Brasil e em outros países<sup>6,15,22</sup>, bem como do DNA bacteriano extraído diretamente da água<sup>2,32,36</sup>. A ausência de amostras produtoras de ESBL neste estudo pode estar relacionada com a falta de acesso às técnicas moleculares capazes de detectar o gene produtor da enzima, que muitas vezes pode não ser expressa fenotipicamente.

Um dado interessante obtido neste estudo foi a presença de amostras de enterobactérias com resistência intermediária aos carbapenêmicos. Uma cepa de *Proteus* sp., isolada de solução alternativa de abastecimento, apresentou resistência intermediária ao imipeném e ertapeném, uma de *Enterobacter* sp. e uma de *E. coli* ao imipeném e um de *E. coli* ao meropeném. O isolamento de bactérias resistentes aos carbapenêmicos e detecção de genes produtores de carbapenemase já foi descrito em águas residuais, baías e lagos das Regiões Sul e Sudeste do Brasil<sup>16,18,19</sup>, o que ressalta a importância do monitoramento de bactérias resistentes em águas, como as captadas no centro-oeste do estado de São Paulo.

## CONCLUSÃO

Os achados descritos neste estudo mostram que as águas para consumo podem ser fonte de disseminação de bactérias Gram-negativas resistentes e multirresistentes, o que caracteriza um problema de saúde pública, e ressaltam a importância do tratamento adequado das águas, para impedir a exposição da população a enterobactérias resistentes e multirresistentes, bem como do monitoramento dos sistemas de abastecimento público, para a detecção de bactérias resistentes a antimicrobianos.

## CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

AM e RAS: concepção e desenho da pesquisa; obtenção de dados; análise e interpretação dos dados; redação do manuscrito; e revisão crítica do manuscrito. LOF, MML, CRD e SFP: obtenção de dados; análise e interpretação dos dados; e revisão crítica do manuscrito.



## REFERÊNCIAS

- 1 Winn Jr. WC, Allen SD, Janda WM, Koneman EW, Procop GW, Schreckenberger PC, et al. As Enterobacteriaceae. In: Koneman, diagnóstico microbiológico: texto e atlas colorido. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. p. 208-99.
- 2 Stange C, Sidhu JPS, Tiehm A, Toze S. Antibiotic resistance and virulence genes in coliform water isolates. *Int J Hyg Environ Health*. 2016 Nov;219(8):823-31.
- 3 Nordmann P. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: overview of a major public health challenge. *Med Mal Infect*. 2014 Feb;44(2):51-6.
- 4 Bai X, Ma X, Xu F, Li J, Zhang H, Xiao X. The drinking water treatment process as a potential source of affecting the bacterial antibiotic resistance. *Sci Total Environ*. 2015 Nov;533:24-31.
- 5 Woodford N, Wareham DW, 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*. 2014 Feb;69(2):287-91.
- 6 Baquero F, Martínez JL, Cantón R. Antibiotics and antibiotic resistance in water environments. *Curr Opin Biotechnol*. 2008 Jun;19(3):260-5.
- 7 Potter RF, D'Souza AW, Dantas G. The rapid spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Drug Resist Updat*. 2016 Nov;29:30-46.
- 8 Lee J, Lee CS, Hugunin KM, Maute CJ, Dysko RC. Bacteria from drinking water supply and their fate in gastrointestinal tracts of germ-free mice: a phylogenetic comparison study. *Water Res*. 2010 Sep;44(17):5050-8.
- 9 Huddleston JR. Horizontal gene transfer in the human gastrointestinal tract: potential spread of antibiotic resistance genes. *Infect Drug Resist*. 2014 Jun;7:167-76.
- 10 Coleman BL, Louie M, Salvadori MI, McEwen SA, Neumann N, Sibley K, et al. Contamination of Canadian private drinking water sources with antimicrobial resistant *Escherichia coli*. *Water Res*. 2013 Jun;47(9):3026-36.
- 11 Abera B, Kibret M, Mulu W. Extended-Spectrum beta ( $\beta$ )-Lactamases and antibiogram in Enterobacteriaceae from clinical and drinking water sources from Bahir Dar City, Ethiopia. *PLoS One*. 2016 Nov;11(11):e0166519.
- 12 Subba P, Joshi DR, Bhatta DR. Antibiotic resistance pattern and plasmid profiling of thermotolerant *Escherichia coli* isolates in drinking water. *J Nepal Health Res Counc*. 2013 Jan;11(23):44-8.
- 13 Talukdar PK, Rahman M, Rahman M, Nabi A, Islam Z, Hoque MM, et al. Antimicrobial resistance, virulence factors and genetic diversity of *Escherichia coli* isolates from household water supply in Dhaka, Bangladesh. *PLoS One*. 2013;8(4):e61090.
- 14 Gomes-Freitas D, Silva RDR, Bataus LAM, Barbosa MS, Braga CASB, Carneiro LC. Bacteriological water quality in school's drinking fountains and detection antibiotic resistance genes. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2017 Feb;16(1):5.
- 15 Falcone-Dias MF, Centrón D, Pavan F, Moura ACS, Naveca FG, Souza VC, et al. Opportunistic pathogens and elements of the resistome that are common in bottled mineral water support the need for continuous surveillance. *PLoS One*. 2015 Mar;10(3):e0121284.
- 16 Coutinho FH, Silveira CB, Pinto LH, Salloto GRB, Cardoso AM, Martins OB, et al. Antibiotic resistance is widespread in urban aquatic environments of Rio de Janeiro, Brazil. *Microb Ecol*. 2014 Oct;68(3):441-52.
- 17 Oliveira DV, Van Der Sand ST. Phenotypic tests for the detection of  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae isolated from different environments. *Curr Microbiol*. 2016 Jul;73(1):132-8.
- 18 Conte D, Palmeiro JK, Nogueira KS, 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. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2017 Feb;136:62-9.
- 19 Picão RC, Cardoso JP, Campana EH, Nicoletti AG, Petrolini FVB, Assis DM, et al. The route of antimicrobial resistance from the hospital effluent to the environment: focus on the occurrence of KPC-producing *Aeromonas* spp. and Enterobacteriaceae in sewage. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013 May;76(1):80-5.
- 20 Oliveira S, Moura RA, Silva KC, Pavez M, McCulloch JA, Dropa M, et al. Isolation of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* strains belonging to the high-risk multiresistant clonal complex 11 (ST437 and ST340) in urban rivers. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Mar;69(3):849-52.
- 21 Berglund, B. Environmental dissemination of antibiotic resistance genes and correlation to anthropogenic contamination with antibiotics. *Infect Ecol Epidemiol*. 2015 Sep;5:28564.
- 22 Su HC, Liu YS, Pan CG, Chen J, He LY, Ying GG. Persistence of antibiotic resistance genes and bacterial community changes in drinking water treatment system: from drinking water source to tap water. *Sci Total Environ*. 2018 Mar;616-617:453-61.

- 23 Caltagirone M, Nucleo E, Spalla M, Zara F, Novazzi F, Marchetti VM, et al. Occurrence of extended spectrum  $\beta$ -lactamases, KPC-type, and MCR-1.2-producing Enterobacteriaceae from wells, river water, and wastewater treatment plants in Oltrepò Pavese area, Northern Italy. *Front Microbiol.* 2017 Nov;8:2232.
- 24 Madec JY, Haenni M, Ponsin C, Kieffer N, Rion E, Gassilloud B. Sequence type 48 *Escherichia coli* carrying the blaCTX-M-1 IncI1/ST3 plasmid in drinking water in France. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 Sep;60(10):6430-2.
- 25 Rathinasabapathi P, Hiremath DS, Arunraj R, Parani M. Molecular detection of New Delhi metallo-beta-lactamase-1 (NDM-1) positive bacteria from environmental and drinking water samples by loop mediated isothermal amplification of bla<sub>NDM-1</sub>. *Indian J Microbiol.* 2015 Dec;55(4):400-5.
- 26 Pessôa GVA, Silva EAM. Meios de Rugai e lisina-motilidade combinados em um só tubo para a identificação presuntiva de enterobactérias. *Rev Inst Adolfo Lutz.* 1972;32:97-100.
- 27 Bauer AW, Kirby WM, Sherris JC, Turck M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Am J Clin Pathol.* 1966 Apr;45(4):493-6.
- 28 Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Approved Standard M100-S22. Wayne: CLSI; 2017.
- 29 Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Approved Standard M100-S22. Wayne: CLSI; 2015.
- 30 Gales AC, Frigatto EAM, Andrade SS. Teste de sensibilidade aos antimicrobianos [Internet]. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2008 [citado 2017 fev 28]. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/servicosade/controle/rede\\_rm/cursos/boas\\_praticas/modulo5/gram\\_negativos4.htm](http://www.anvisa.gov.br/servicosade/controle/rede_rm/cursos/boas_praticas/modulo5/gram_negativos4.htm).
- 31 Herson DS, McGonigle B, Payer MA, Baker KH. Attachment as a factor in the protection of *Enterobacter cloacae* from chlorination. *Appl Environ Microbiol.* 1987 May;53(5):1178-80.
- 32 Lyimo B, Buza J, Subbiah M, Smith W, Call DR. Comparison of antibiotic resistant *Escherichia coli* obtained from drinking water sources in northern Tanzania: a cross-sectional study. *BMC Microbiol.* 2016 Nov;16(1):254.
- 33 von Wintersdorff CJ, Penders J, van Niekerk JM, Mills ND, Majumder S, van Alphen LB, et al. Dissemination of antimicrobial resistance in microbial ecosystems through horizontal gene transfer. *Front Microbiol.* 2016 Feb;7:173.
- 34 AbdelRahim KAA, Hassanein AM, Abd El Azeiz HAEH. Prevalence, plasmids and antibiotic resistance correlation of enteric bacteria in different drinking water resources in Sohag, Egypt. *Jundishapur J Microbiol.* 2015 Jan;8(1):e18648.
- 35 Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012 Mar;18(3):268-81.
- 36 Li S, Zhu ZC, Wang L, Zhou YF, Tang YJ, Miao ZM. Prevalence and characterization of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in spring waters. *Lett Appl Microbiol.* 2015 Dec;61(6):544-8.

Recebido em / Received: 25/6/2018  
Aceito em / Accepted: 10/1/2019

Como citar este artigo / How to cite this article:

Martins A, Silva RA, Ferreira LO, Licate MM, Delafiori CR, Pôrto SF. 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.* 2019;10:e201900065. Doi: <http://dx.doi.org/10.5123/S2176-6223201900065>