

CENTRO UNIVERSITÁRIO SAGRADO CORAÇÃO – UNISAGRADO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE BIOMEDICINA

GUILHERME JOSÉ DE ALMEIDA PAIVA

**AVALIAÇÃO DA PRESENÇA DE *ESCHERICHIA COLI* RESISTENTES A  
ANTIBIÓTICOS EM LODO DE TRATAMENTO ANAERÓBIO: REVISÃO DE  
LITERATURA**

BAURU  
2022

GUILHERME JOSÉ DE ALMEIDA PAIVA

**AVALIAÇÃO DA PRESENÇA DE *ESCHERICHIA COLI* RESISTENTES A  
ANTIBIÓTICOS EM LODO DE TRATAMENTO ANAERÓBIO: REVISÃO DE  
LITERATURA**

Monografia de iniciação científica do curso de Biomedicina apresentado a Pró Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação do Centro Universitário Sagrado Coração.

Orientador: Prof. Dr. Adriano Evandir Marchello

BAURU

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com  
ISBD

P142a

Paiva, Guilherme José de Almeida

Avaliação da presença de *Escherichia coli* resistentes a antibióticos em lodo de tratamento anaeróbico: Revisão de literatura / Guilherme José de Almeida Paiva. -- 2022.  
28f.

Orientador: Prof. Dr. Adriano Evandir Marchello

Monografia (Iniciação Científica em Biomedicina) - Centro  
Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO - Bauru - SP

1. Antibióticos. 2. Lodo de esgoto. 3. *Escherichia coli*. 4.  
Resistência microbiana. I. Marchello, Adriano Evandir. II. Título.

Dedico este trabalho à minha família e amigos, com carinho.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus, independente e em respeito de qualquer manifestação religiosa e cultural.

Agradeço a meus pais e minha irmã, eles, Neide de Almeida Paiva; Mario Cesar de Paiva e Natalia de Almeida Paiva, os quais foram responsáveis por todo amparo motivacional e de persistência durante a pesquisa.

Agradeço em especial ao meu Orientador Prof. Dr. Adriano Evandir Marchello, pelo suporte intelectual e orientação durante o andamento da pesquisa, bem como a assistência em técnicas de pesquisa, acesso a acervos e aperfeiçoamento do perfil acadêmico.

Agradeço a todos os alunos integrantes do Grupo de Estudo em Bioensaios e Análises Ambientais, principalmente aos alunos Eldritch Sanches, Larissa Ferreira De Jesus e Stephanie Larissa Mendes Rodrigues, que atuaram na cooperação de atividades de campo, não somente neste trabalho, como nos demais trabalhos desenvolvidos pelo grupo de estudos.

Por fim agradeço ao Centro Universitário Sagrado Coração (Unisagrado), por proporcionar a oportunidade da realização voluntária da pesquisa foco deste trabalho, em contribuição ao conhecimento científico e ao amadurecimento acadêmico do graduando.

## RESUMO

A presença de resíduos farmacológicos, principalmente antibiótico e seus metabólitos podem representar riscos quando inseridos no meio ambiente, sendo sua principal fonte o descarte de lixo residencial e pelos esgotos, sendo estes tratados ou não. A grande quantidade de matéria orgânica presente nas redes de esgotos abriga uma gama de microrganismos, o que inclui patógenos de interesse médico, dentre eles a *Escherichia coli*, componente da microbiota intestinal humana. Desse modo é previsível o desenvolvimento de mecanismos de resistência antimicrobiana nessa espécie, o que resulta em possíveis infecções de difícil tratamento. Sendo assim, este projeto realizou uma revisão teórica da presença de *Escherichia coli* potencialmente resistente a antibióticos em amostras de lodo de esgoto, provenientes das estações de tratamento, buscando assim o conhecimento acadêmico e contribuindo de forma direta no bem estar geral da sociedade.

**Palavras-chave:** Antibióticos. Lodo de esgoto. *Escherichia coli*. Resistência microbiana.

## ABSTRACTS

The presence of pharmacological residues, mainly antibiotics and their metabolites, can pose risks when inserted into the environment, and their main source is the disposal of residential waste and sewage, whether treated or not. The large amount of organic matter present in sewage networks harbors a range of microorganisms, which includes pathogens of medical interest, including *Escherichia coli*, a component of the human intestinal microbiota. Thus, the development of antimicrobial resistance mechanisms in this species is predictable, resulting in possible infections that are difficult to treat. Therefore, this project carried out a theoretical review of the presence of *Escherichia coli* potentially resistant to antibiotics in sewage sludge samples from treatment plants, thus seeking academic knowledge and directly contributing to the general well-being of society.

**Keywords:** Antibiotics. Sewer sludge. *Escherichia coli*. Microbial resistance.

## LISTA DE ABREVIÇÕES

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
ESBLs	$\beta$ -lactamases de espectro estendido
ETEs	Estações de Tratamento de Esgoto
KPC	<i>Klebsiella Pneumoniae Carbapenemas</i>
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
qPCR	Reação em cadeia da polimerase quantitativa



## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	9
1.1	OBJETIVOS .....	11
1.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	12
1.3	JUSTIFICATIVA .....	12
<b>2</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	12
<b>3</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	13
3.1	ANTIBIÓTICOS E SEU USO IRRACIONAL.....	13
3.2	A INFLUÊNCIA DOS ESGOTOS NA RESISTENCIA MICROBIANA .....	14
3.3	RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA EM <i>ESCHERICHIA COLI</i> .....	17
<b>4</b>	<b>DISCUÇÃO DOS RESULTADOS</b> .....	19
<b>5</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	23
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	25

## 1 INTRODUÇÃO

Os microrganismos são seres amplamente estudados desde sua descoberta, principalmente patógenos que representam riscos à saúde humana, incentivando a busca por métodos de prevenção e tratamento. A descoberta acidental da penicilina pelo médico bacteriologista Alexander Fleming em no ano de 1928, revolucionou a área médica no tratamento de infecções bacterianas, e assim, com o passar dos anos, cada vez mais a indústria farmacêutica propõem avanços tecnológicos para melhores efeitos terapêuticos (YAZDANKHAH, *et al*, 2013).

Atualmente, os antibióticos são os medicamentos de primeira escolha para tratamento de infecções de origem microbiológica, e a partir das características do patógeno e do indivíduo será estabelecida a opção ideal de fármaco assim como o seu mecanismo de ação. Dentre os mecanismos de ação presente no mercado pode se citar, dentre muitos; a interferência na manutenção da membrana e parede celular, modificações da fisiologia biomolecular e conseqüentemente danos na síntese proteica, além do desequilíbrio nos processo metabólico microbiano (TAVARES, 2015).

Seu uso irracional começa a se estabelecer devido a elevada eficácia e confiabilidade de um tratamento bem sucedido, além de sua errada utilização com propósito profilático. Esse excesso também pode estar associado a prescrições médicas exacerbadas, as quais tem o objetivo de prevenir complicações no tratamento e agravamento da infecção. O hábito do uso de grandes quantidades de antibióticos facilita a sua chegada ao ambiente onde podem atuar como um fator ecológico, influenciando na alteração da estrutura genética e contribuindo para a expansão da resistência em comunidades microbianas. Atualmente, bactérias resistentes representam riscos sérios à saúde pública, e sua alta ocorrência é a causa de internações mais longas e o aumento da mortalidade por infecção (LLOR; BJERRUM, 2014). Em vista disso, se torna extremamente necessário compreender e identificar novas cepas, além de elaborar estratégias para reduzir sua incidência.

Bactérias resistentes se estabelecem em localidades as quais abrigam condições favoráveis para o surgimento das mesmas, sendo assim, os esgotos são fortes candidatos a proporcionar o desenvolvimento de mutações bacterianas, uma vez que comportam resíduos farmacológicos junto à alta concentração de matéria orgânica, colaborando assim no crescimento microbiano.

Dentre os fármacos que chegam ao esgoto, os antibióticos especificamente são causadores de maior dano: se compreende que cerca de 50 a 90% de suas dosagens são excretadas de forma inalterada, pois apresentam propriedades moleculares impassíveis à degradação e absorção no organismo humano. Outra possível rota de fármacos residuais ao esgoto é por meio de seu descarte inconsciente, sendo que muitas vezes acabam acumulando-se nas residências, permitindo que sobras sejam jogadas pela descarga. De ambas as formas, substâncias antimicrobianas liberadas no esgoto podem chegar a águas superficiais, causando efeitos danosos em todos os níveis tróficos (KÄSEBERG, 2020).

No Brasil, muitos municípios não contam com Estações de Tratamento de Esgoto (ETEs) para o reaproveitamento de água e biossólido provenientes do sistema sanitário, sendo este encaminhado para fontes hídricas locais o que permite a dispersão de patógenos potencialmente resistentes. Além disso, a maioria das ETEs atuais não é projetada para tratar resíduos farmacológicos (PETOVIC', *et al*, 2003) os quais podem chegar ao ecossistema.

As ETEs contribuem com o retorno da grande parte da água vinda do esgoto de volta aos recursos hídricos, com nível adequado de tratamento. Nesse processo, ocorre a produção de lodo de esgoto, fase semissólida composta de matéria orgânica residual e microrganismos, a qual possibilita o crescimento de agentes patológicos como bactérias, vírus e parasitas intestinais (PEDROZA, *et al*, 2010). Assim, as ETEs são alvos de estudos referentes à presença de agentes patogênicos resistentes, pois a grande maioria delas não garante a total desinfecção dos produtos destinados ao ambiente, visando este aspecto, seria de interesse ambiental formas de desinfecção dos produtos resultantes da digestão do lodo, os quais proporcionariam um reaproveitamento e águas e residuais adequadamente seguro, sem causar riscos à saúde humana

Segundo as análises, a *Escherichia coli* (*E. coli*) e *Citrobacter spp.* são os coliformes termotolerantes mais frequentes no lodo de esgoto. *Enterococcus* também são encontrados em abundância, seguido por outros gêneros como *Serratia*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Salmonella*. Dentre estes, algumas espécies como *E. coli*, *Listeria monocytogenes* e *Enterococcus faecalis*, possuem a capacidade de sobreviver ao processo de digestão anaeróbia podendo escapar das ETEs. A sobrevivência desses agentes no ambiente aumenta o risco de possíveis infecções bacterianas, sendo que algumas das espécies identificadas, já foram detectadas em

hospitais brasileiros como patógenos resistentes. Assim, tendo em vista a situação real das águas urbanas, é possível prever um cenário onde a disseminação da resistência microbiana possa ocorrer, cada vez mais, de forma frequente.

Dentre as espécies encontradas no lodo, a *Escherichia coli* é o principal agente etiológico de infecções entéricas provenientes de água e alimentos contaminados. Atinge indivíduos mais vulneráveis, como idosos, crianças e imunossuprimidos, sendo que sua incidência é um grande indicador de transmissão fecal (VASCONCELOS, *et al*, 2010), uma vez que ocorre comumente na microbiota do intestino humano.

Estudos já realizados em ETEs comprovam a presença de *E. coli* resistentes nos ambientes de lodo, incluído no leito de secagem e nas lagoas. A maioria dos isolados de *E. coli* foram resistentes a antibióticos como amoxicilina, cefalotina e a tetraciclina. Outros antibióticos também apresentaram ineficiência como Ampicilina, Ciprofloxacina, Estreptomicina, Norfloxacin, Penicilina G, Teicoplanina e Vancomicina (TERRA, *et al*, 2015). A resistência de *E. coli* é frequente devido sua capacidade de desenvolver mecanismos mutagênicos, mecanismos esses mais rápidos, comparados a outros patógenos como *Brucella spp* e *Chlamydia spp*. (SCALDAFERRI, *et al*, 2020). Isso dificulta a seleção de drogas para o teste de susceptibilidade, como também compromete as terapêuticas atuais, contribuindo na morbidade e na mortalidade dos pacientes tratados de forma incorreta.

Para minimizar a contaminação por *E. coli* e outros patógenos resistentes, estratégias podem ser aplicadas com o intuito de atingir os padrões microbiológicos adequados no lodo. Medidas de desinfecção físicas e biológicas como temperatura, estresse osmótico, luz visível, competição e predação, podem ser estudadas antes de serem aplicadas em ETEs (BONJOCH; BLANCH, 2009). Entretanto é essencial primeiramente conhecer as reais condições do lodo de esgoto destinado ao solo como também dos mananciais de abastecimento, assegurando assim, melhores condições ambientais e consequentemente de saúde pública.

## 1.1 OBJETIVOS

Este projeto tem como objetivos identificar estudos que abordem a presença microrganismos bacterianos em semissólidos (lodo) durante a produção de biossólido em ETEs, os quais possam apresentar mecanismos de resistência antimicrobiana.

## 1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar levantamento bibliográfico da presença de patógenos em lodo de efluente em tratamento secundário.
- Compilar por levantamento bibliográfico a identificação de resistência antimicrobiana em cepas de *Escherichia coli* a diferentes antibióticos.

## 1.3 JUSTIFICATIVA

O descarte inadequado de medicamentos em redes sanitária aumenta a presença de microrganismos patogênicos resistentes, os quais podem voltar a entrar em contato com os seres humanos, causando doenças sem tratamento. A necessidade de conhecer quais cepas de microrganismos são resistentes e a quais medicamentos, torna fundamental as pesquisas em resistência microbiana em estações de tratamento de esgoto.

Além de que é essencial toda e qualquer busca por conhecimento acadêmico, ao que se aplica a saúde humana e a harmonia do meio ambiente no qual vivemos. Desta forma, compreender a importância e escassez dos recursos naturais abre portas para a mais conservação do mesmo, o que por sua vez contribui de forma mútua no bem estar do indivíduo e na melhor qualidade de vida da sociedade.

## 2 METODOLOGIA

Essa revisão de literatura buscou coletar dados de diferentes fontes, realizando um estudo baseado em artigos referentes à presença de patógenos resistentes os antimicrobianos com ênfase na espécie *Escherichia coli*, publicados nos últimos anos.

A pesquisa de conteúdo e artigos científicos referentes ao tema, foi realizada de acordo com as normativas estabelecidas pela instituição de ensino, que visa a obtenção de dados confiáveis e passíveis de comprovação científica. Deste modo foi empregado o uso das palavras chaves: Antibióticos; Lodo de esgoto; *Escherichia coli* e Resistência microbiana, aplicadas em idioma nativo e estrangeiro para o aumento do número de trabalhos desenvolvidos em diferentes nacionalidades.

A fonte de pesquisas foi desenvolvida ao longo do projeto, incluindo conteúdo digital via internet, com endereços de referencia como: Google acadêmico; portal de periódicos Capes; Biblioteca Nacional de Saúde, entre outras fontes seguras, e também conteúdo físico incluído o acervo pertencente a instituição. Por fim o trabalho foi formatado de acordo com as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) e o guia de normalização de trabalhos acadêmicos da instituição de ensino.

### **3 REVISÃO DE LITERATURA**

#### **3.1 ANTIBIÓTICOS E SEU USO IRRACIONAL**

A descoberta acidental da penicilina, pelo médico bacteriologista Alexander Fleming no inicio da primeira metade do século XX, revolucionou a área médica no tratamento de infecções bacterianas, além da indústria farmacêutica que a partir de então da inicio a avanços tecnológicos até a chegada dos fármacos antimicrobianos atuais. A ação dos antibióticos sobre o agente microbiano sensível à droga é dividida em dois efeitos principais, sendo o efeito bactericida (morte da célula bacteriana), ou efeito bacteriostático que consiste na interrupção de seu crescimento e reprodução (MOMESSO, *et al*, 2010).

Sua atuação tanto bactericida como bacteriostático em populações bacterianas são essenciais durante o tratamento de infecções possibilitando a reabilitação do indivíduo. Fatores provenientes tanto do paciente como etiológicos, determinam a terapêutica empregada e os diferentes mecanismos de ação:

O mecanismo de ação das drogas antimicrobianas [...], é exercido essencialmente por: interferência na síntese da parede celular; alterações na permeabilidade da membrana citoplasmática; interferência na replicação do cromossomo; alterações na síntese proteica; inibição da síntese de ácidos nucleicos; interferência em processos metabólicos (TAVARES, 2015, p. 23).

Entretanto, com o decorrer das décadas, surgem também questões referentes aos impactos negativos de longo e médio prazo no ecossistema, associado ao uso descontrolado dessas substâncias. Atualmente, o principal motivo da ocorrência e persistência do uso excessivo de antibióticos está associado a decisões em prescrição

médica exacerbadas, particularmente para doenças respiratórias, as quais, raramente são baseadas em fatores clínicos (ACKERMAN; GONZALE, 2012).

Desta forma, o uso de antibióticos tem um aumento significativo pela confiabilidade de um tratamento bem sucedido, uma vez que essas substâncias possuem uma elevada eficácia no combate a infecções de origem bacteriana. Do mesmo modo, ligado ao conceito disseminado culturalmente, sua utilização vem cada vez mais tomando caráter profilático ao invés de apenas terapêutico o que leva muitos profissionais prescreverem antibióticos potentes para menores infecções, como dores de garganta (SHALLCROSS; DAVIES, 2014), devido a preocupações como o risco de complicações e surgimento de infecções mais severas.

Teoricamente essa estratégia seria amplamente usada, o que reduziria de forma significativa o número de óbitos e internações hospitalares por infecção, entretanto, o método torna-se catastrófico aplicado na prática. O uso irracional de antibióticos dá início a modificações químicas do ambiente que por sua vez interagem com os seres nele existentes:

Os antibióticos atuam como um fator ecológico no ambiente que pode afetar potencialmente a composição das comunidades microbiana. Os efeitos incluem alteração da estrutura filogenética, expansão da resistência e função ecológica na perturbação no microecossistema. (DING e HE, 2010, p. 925).

É nesse cenário que a interação molecular em microrganismos patogênicos se torna gradativamente e perigosamente maior. A resistência antimicrobiana, comumente conhecida, é um desafio de saúde pública global, que tem se acelerado pelo uso excessivo de antibióticos em todo o mundo. O aumento da resistência antimicrobiana é a causa de infecções graves, internações mais longas e aumento da mortalidade (LLOR; BJERRUM, 2014). Sendo assim bactérias resistentes aos antibióticos são uma ameaça à vida humana, e cada vez mais, os esgotos são identificados e apontados como reservatórios potenciais (KÄSEBERG, 2020) para o surgimento de novas cepas.

### 3.2 A INFLUÊNCIA DOS ESGOTOS NA RESISTENCIA MICROBIANA

A maior parte dos fármacos que chega ao esgoto é proveniente de excreção metabólica após prescrição na medicina humana ou veterinária (MELO, *et al*, 2009),

que comumente podem chegar a afluentes naturais em níveis relevantes. Dentre os fármacos os antibióticos merecem mais atenção, pois de 50 a 90% de suas dosagens são excretados de forma inalterada, visto que apresentam propriedades moleculares resistentes à degradação e absorção incompleta no organismo humano. (GABRIEL, *et al*, 2010).

Outra razão ligada à presença de antibióticos no esgoto é seu descarte irracional. Por diversos motivos, medicamentos prescritos e adquiridos pela população acabam acumulando-se nas residências, o que leva habitualmente essas sobras serem descartadas no lixo comum, ou pelo esgoto (MEDEIROS, *et al*, 2014), reflexo da falta de conhecimento por grande parte da população, referente os danos provocados por tais descartes:

[...] importante observar que o descarte inadequado de medicamentos é de relevante impacto ambiental, fato este que também deve ser abordado nas campanhas públicas de esclarecimento, pois a sociedade de maneira geral desconhece as consequências que esse ato pode causar ao meio ambiente e também aos seres vivos [...] (PINTO, *et al*, 2014, p. 223).

No entanto, também devem ser considerados os efluentes de indústrias farmacêuticas e efluentes rurais onde possa haver presença de fármacos no esterco animal, utilizado para adubação (MELO, *et al*, 2009). De todas as formas, a liberação de substâncias antimicrobianas em águas superficiais é uma preocupação crescente devido aos efeitos tóxicos em todos os níveis tróficos e à promoção da resistência aos antibióticos por meio de níveis de concentração subinibitória (KÄSEBERG, 2020), sendo os esgotos responsáveis pelas maiores concentrações de metabólitos e antibióticos descartados.

O risco de danos ambientais e o aumento da resistência microbiana é provável mesmo em condições ideais de saneamento, pois a maioria das Estações de Tratamento de Esgoto atuais não é projetada para tratar esses tipos de substâncias e uma grande porção de compostos emergentes e seus metabólitos podem escapar da eliminação em ETEs e entrar no ambiente aquático por meio de efluentes ligados a rede de esgoto (PETOVIC´, *et al*, 2003).

No Brasil devido aos impactos em recursos hídricos, os esgotos que na maioria das vezes eram lançados diretamente nos corpos de água, vêm sendo tratados em ETEs, que operam com diferentes métodos tecnológicos. As ETEs proporcionam o retorno de grande parte da água derivadas do sistema sanitário de volta aos



mananciais com nível de pureza adequado. Conseqüentemente, para a realização de tal feito, é necessária a segregação de lodo de esgoto, fase semissólida de textura pastosa cuja composição é de matéria orgânica residual, (PEDROZA, *et al*, 2010) o que possibilita o crescimento da biodiversidade, incluindo agentes infecciosos como diferentes bactérias patológicas, vírus e helmintos:

As águas residuais e os lodos gerados durante o tratamento de efluentes [...] também representam uma fonte de infecção, dado seu alto conteúdo de microrganismos patogênicos [...]. Para permitir o reaproveitamento de águas residuais e lamas, é desejável o uso de tecnologias que minimizem a remoção de nutrientes, mas removam de forma confiável as altas concentrações de patógenos, [...] que apresentam alto risco à saúde (CISNEROS, 2001, p. 179).

O monitoramento de quantidades de bactérias e outras populações microbianas em lodos de esgoto se torna uma importante estratégia, pois evidencia seus efeitos nas propriedades microbiológicas do ambiente, já que o lodo comumente contém de 100 a 1000 vezes mais microrganismos comparado ao solo, que pode sofrer com considerável influência na atividade microbiana (ESTRADA, *et al*, 2003).

Segundo os estudos de Bonjoch e Blanch (2009) a *E. coli* é o coliforme fecal mais frequente no lodo de esgoto seguido por *Citrobacter spp.* Outros importantes gêneros também foram encontrados incluindo *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia* e *Salmonella*. Espécies do gênero *Enterococcus* também foram detectadas em abundância em cerca das 90% amostras analisadas incluindo *Enterococcus faecium*, *Enterococcus hirae* e *Enterococcus faecalis*, entretanto as espécies de *Enterococcus aisini*, *Enterococcus cecor*, *Enterococcus dispar*, *Enterococcus durans*, também foram encontradas, mas em baixas proporções.

Nas análises de Estrada, *et al* (2003) alguns microrganismos encontrados em lodos de esgoto como *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* e *Enterococcus faecalis*, possuem a capacidade de sobreviver ao processo de digestão anaeróbia nas ETEs o que possibilita novamente o crescimento das colônias no solo, após o destino ou reutilizações de lodo de esgoto. Outro ponto abordado é que determinadas localidades, as propriedades físicas e químicas do meio, como temperatura, pH, somado ao aumento do teor de matéria orgânica, propiciam condições ideais, permitindo que patógenos permaneçam viáveis por longos períodos de tempo (PEDROZA, *et al*, 2010).

Sua sobrevivência no ambiente após o tratamento do esgoto urbano aumenta o risco de possíveis infecções bacterianas, muita delas severas cujo tratamento possa apresentar complicações e evoluir ao óbito. É importante mencionar que algumas das espécies identificadas em Estações de Tratamento, como *K. pneumoniae*, *E. coli* e *Enterococcus faecalis*, são patógenos resistentes a antibióticos, já detectados previamente em hospitais brasileiros (MACHADO, *et al*, 2020). Atualmente, tendo em vista que as águas residuais urbanas contêm não apenas um grande repertório de resíduos de antibióticos, mas também bactérias que possuem genes de resistência; é possível prever um cenário onde a disseminação da resistência microbiana possa ocorrer de forma generalizada em um futuro próximo. (KÄSEBERG, 2020)

### 3.3. RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA EM *ECHERICHIA COLI*.

A resistência aos antibióticos são alterações genéticas, que resultam na codificação de moléculas bioquímicas, impedindo a ação dos medicamentos. A resistência pode ser natural, quando os genes de resistência já estão presentes no microrganismo, ou adquirida, quando os genes são incorporados a ele. (TAVARES, 2015). Essas alterações normalmente se originada em mutações ocorridas durante a reprodução, muitas vezes em resposta a modificações do meio onde se situam, resultando em erros na sequência de bases do DNA ou plasmídeos. Conseqüentemente adquirem a capacidade de alterar a ação do antibiótico pela produção de enzimas que inativarão o medicamento, adição de moléculas que alteraram a sua estrutura química e o desenvolvimento de barreiras que impedem a entrada da substância dentro da célula (SCALDAFERRI, *et al*, 2020).

Os plasmídeos, por sua vez são segmentos genéticos extracromossomais que podem multiplicar-se no citoplasma bacteriano de maneira independente do cromossomo, sua função é especificamente conter genes que conferem ao microrganismo variadas características adicionais, entre as quais a expressão que permite a resistência aos antimicrobianos. (TAVARES, 2015). A importação dos genes resistentes configura a resistência transferível, essa transferência de genes de uma célula ativa para outra passiva, o que resulta em conseqüências, visto que o desenvolvimento de resistência a um antibiótico muitas vezes é compartilhada dentro de um grupo de espécies (SCALDAFERRI, *et al*, 2020), ao ponto de atingir a todos os organismos em um determinado ambiente.

Entendendo os riscos da resistência microbiana e com intuito de evitar possíveis infecções, torna-se importante o monitoramento constante de microrganismos potencialmente resistentes durante os processos de produção de lodo de esgoto. Dentre as espécies encontradas no lodo, a *Escherichia coli* é o principal agente etiológico de infecções entéricas provenientes de água e alimentos contaminados, sendo um grande indicador de transmissão fecal, uma vez que ocorre comumente na microbiota intestinal humana. Atinge populações mais vulneráveis, como fatores de idade e integridade do sistema imunológico (VASCONCELOS, *et al*, 2010).

Estudos já realizados comprovam a presença de *E. coli* resistentes a substâncias antimicrobianas em um nível considerável, nos diferentes setores da produção de lodo em estações de tratamento:

A realização dos testes com antimicrobianos possibilitaram estimar que no lodo, [...] dos 8 isolados de *E. coli*, 100 % foram resistentes à amoxicilina (10 µg) e a cefalotina (30 µg), no lodo do leite de secagem, [...] 75% dos isolados de *E. coli* também foram resistentes à tetraciclina (30 µg). Nas lagoas [...], dos 16 isolados, 37,5% foram resistentes a amoxicilina (10 µg), 50% a tetraciclina (30 µg), 62,5% a cefalotina (30 µg) e 25% a ciprofloxacina (5 µg). (LOPES, *et al*, 2015 p.03).

É possível observar o agravamento de resistências em *E. coli*, devido sua capacidade de desenvolver mecanismos de resistência contra até mesmo novos antibióticos, mecanismos esses que se efetuam mais rapidamente comparado a outros microrganismos patogênicos como *Brucella spp* e *Clamidia spp*. (SCALDAFERRI, *et al*, 2020), dessa forma são feitas análises como o teste de suscetibilidade a antimicrobianos que avalia a sensibilidade dos microrganismos a diferentes agentes bactericidas:

[...] para *E. coli*, 100% dos isolados foram resistentes a Imipenem, 20% das amostras foram resistentes a Teicoplanina, Norfloxacin, Estreptomicina, Ampicilina, Vancomicina, Ciprofloxacina e Penicilina G, sendo consideradas multirresistentes e 100% dos isolados foram sensíveis à Amicacina, a Cloranfenicol e à Gentamicina (TERRA, *et al*, 2015, p.04).

O monitoramento de *Escherichia coli* incluído demais microrganismos possivelmente patogênicos, torna-se uma missão cada vez mais difícil em virtude da complexidade dos mecanismos de resistência desenvolvidos. Conseqüentemente, dificulta a seleção de drogas para o teste de susceptibilidade, como também

compromete medidas terapêuticas atuais, contribuindo na morbidade e na mortalidade dos pacientes tratados de forma não adequada (VASCONCELOS, *et al*, 2010).

A fim de minimizar a contaminação por *E. coli* e outros patógenos, estratégias podem ser aplicadas no lodo de esgoto com o intuito de atingir os padrões de segurança sanitária. Medidas de desinfecção biológicas como competição e predação somadas a alteração de temperatura, estresse osmótico e luz visível (BONJOCH; BLANCH, 2009), devem ser estudadas antes de serem amplamente aplicadas em ETEs, mesmo requerendo modificações estruturais e adição de etapas no processo de produção. Durante o processo de biodegradação da matéria orgânica, por exemplo, a temperatura pode ser elevada na faixa de 60 a 65°C nos primeiros dias do processo, contribuindo assim para a eliminação de *E. coli* encontradas no biossólido (PEDROZA, *et al*, 2010).

Surge assim grande relevância no conhecimento das reais condições do lodo de esgoto destinado ao solo como também dos mananciais que abastecem as cidades, a fim de adequar medidas para um melhor controle de qualidade microbiológica (VASCONCELOS, *et al*, 2010) e assegurar melhores condições de saúde pública.

#### **4 DISCUÇÃO DOS RESULTADOS**

No que se refere à proliferação de microorganismos resistentes a fármacos antimicrobianos, é de grande importância, como discutido neste trabalho, o monitoramento de patógenos que possivelmente possam comprometer a saúde pública. Dessa forma, em contexto ambiental e de qualidade de vida, é indispensável a verificação qualitativa de destes microorganismos na fase semissólida proveniente em ETEs, não somente em sua presença, como também meios de tratamento que proporcionem a inviabilidade de sua patogenicidade.

Um estudo conduzido por Fars, *et al* (2005), avaliou o tratamento com lodo ativado sendo obtida a conclusão de redução média de 90,75 a 91,06% bactérias de origem fecal. Contudo na época do mesmo estudo, concluiu-se que a eficiência da planta de lodo ativado em eliminação de patógenos, foi significativamente menor do com o sistema de lagoas de estabilização, processo esse, de tratamento predominantemente biológico. Já referente à determinação de mecanismos de resistência, o mesmo estudo obteve testes de resistência a 15 diferentes antibióticos,

sendo que na totalidade de cepas isoladas do lodo ativado, 72,07% apresentaram resistência a um ou mais antimicrobianos. Este nível de resistência aos antibióticos foi superior ao relatado em outros estudos da época segundo o autor, onde a espécie *Escherichia coli*, mais isolada, apresentavam resistência entre 21,5 e 34,1% das colônias testas.

Contudo o autor também aborda estudos onde é evidente o aumento de porcentagens entre cepas multirresistentes isoladas das etapas de tratamento; resistência à estreptomicina (54,05%), ampicilina (42,34%), amoxicilina (42,34%) e amoxicilina-ácido clavulânico (31,53%) ganharam destaque dentre os antibióticos testados. Referente à espécie *Escherichia coli*, todas as cepas até então analisadas foram suscetíveis à gentamicina, antibiótico este, eficaz contra a espécie na época. Contudo as lagoas de estabilização de esgoto propiciaram um aumento significativo da resistência a outros antibióticos em cepas de *Escherichia coli* e também em populações de *Salmonella*.

Assim o autor conclui que apesar do tratamento em leitos de secagem, comparado aos demais, ser mais eficiente na eliminação de patógenos; a resistência múltipla aos antibióticos ocorre em números significativos durante as etapas de tratamento, principalmente em águas residuais brutas e tratadas, as quais devem ser submetidas por métodos de purificação mais avançados antes da destinação à irrigação ou reutilização por parte da população.

Um estudo semelhante realizado dois anos depois, este conduzido por Prado (2007), concluem que as concentrações elevadas de coliformes, durante as etapas de tratamento do lodo, permanecem em maior ocorrência na massa residual sólida. O reator de digestão anaeróbia, testado neste estudo, não foi eficiente na remoção de coliformes totais, sendo apenas identificada uma pequena redução de coliformes termotolerantes. Espécies como *Aeromonas sp.*, bactérias Gram positivas e *Pseudomonas aeruginosa* foram encontradas no efluente tratado juntamente com outros coliformes, indicando sua resistência ao processo de tratamento utilizado. No tratamento de esgoto hospitalar, foram detectadas cepas de *Klebsiella pneumoniae* resistentes aos antibióticos, sendo menos efetivo a gentamicina (44,18%), cefoxitina e ceftriaxona (27,9%), sulfametoxazol-trimetoprim e tetraciclina (25,58%), imipenem (13,95%) e ceftazidima e amicacina (11,62%).

A resistência antimicrobiana contra as cefalosporinas está associada principalmente a genes produtores de  $\beta$ -lactamases de espectro estendido (ESBLs),

aos quais lhes conferem altas taxas de resistência contra a maioria dos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, o que incluem as penicilinas e cefalosporinas. O autor utiliza desta justificativa uma vez que 32,5% das espécies identificadas apresentaram multirresistência contra dois ou mais antimicrobianos simultaneamente e 46,51% das bactérias isoladas foram produtoras de ESBLs, cuja resistência contra as cefalosporinas foi identificada pelo estudo.

Este mecanismo de resistência se mostra evidentemente mais comum com o passar dos anos como é possível observar no estudo comandado por Chagas (2012) o qual analisou amostras de esgoto bruto hospitalar destinado a tratamento. O estudo verificou que das 30 espécies identificados de relevância clínica, 83% foram fenotipicamente positivos para produtores de enzimas ESBL, sendo *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* e *Enterobacter cloacae* as espécies mais ocorrentes. A taxa de resistência do grupo de enterobactérias no estudo foi de 24% para amicacina, 80% para ciprofloxacina, 72% para sulfametoxazol-trimetoprim, 68% para piperacilina-tazobactam, 100% para cefalotina, 12% para cefoxitina, 84% para ceftazidima, 100% para cefotaxima, 88% para cefepime, 8% para imipenem e 0% para meropenem.

Importante ressaltar que o estudo também identificou 18 isolados com resistência a pelo menos um carbapenema, sendo assim, as mesmas colônias foram submetidas ao teste de Hodge modificado para identificação fenotípica de síntese de carbapenemase do tipo *Klebsiella Pneumoniae Carbapenemas* (KPC), no qual três apresentaram resultados positivos sendo dois isolados de *Klebsiella pneumoniae* e um isolado *Pantoea agglomerans*. Não sendo incluídos isolados de *Escherichia coli*.

Abordando um foco maior na espécie *Escherichia coli*, Lopes (2015) por meio da realização dos testes com antimicrobianos, estimou que no lodo no leito de secagem, dos 8 isolados de *Escherichia coli*, 100% foram resistentes à amoxicilina, a cefalotina, e 75% dos isolados também foram resistentes a tetraciclina. Nas lagoas dos 16 isolados, 37,5% foram resistentes a amoxicilina, 50% a tetraciclina, 62,5% a cefalotina e 25% a ciprofloxacina. O autor também comparou os sistemas de tratamento, evidenciando que as lagoas proporcionaram a redução da espécie *Escherichia coli* durante a produção de biossólido, uma vez que a mesma não foi detectada na última lagoa do sistema de tratamento. Contudo, não foram desenvolvidos métodos moleculares na identificação de mecanismos específicos na espécie, os quais são de grande importância no rastreamento de genes de resistências difundidos no meio.

Abordagens fenotípicas baseadas em cultivo como, por exemplo, difusão em disco ou microdiluição em placa são importantes na identificação de patógenos resistentes viáveis, contudo, a metodologia empregada depende inteiramente do crescimento microbiano bem sucedido. Deste modo o fornecimento seletivo de nutrientes do meio pode influenciar o crescimento em ambiente laboratorial e principalmente os mecanismos de resistência desenvolvidos por processo de transformação gênica. Abordagens genotípicas por sua vez comprovam seguramente da presença de genes de resistência antimicrobiana em meios com comunidades microbianas mistas, resultados os quais podem ser qualitativos no caso da reação em cadeia da polimerase (PCR), quantitativo (qPCR) ou semiquantitativos.

Uma revisão realizada por Fahrenfeld e Bisceglia (2016) concluiu que por meio de técnicas moleculares e microbiológicas, bacilos de ocorrência entérica em esgotos demonstraram aumento na resistência ao longo dos últimos anos, principalmente em populações associadas ao risco à saúde. Segundo os autores, foi notado um aumento de resistência a múltiplos antibióticos em um período de estudo de três anos em colônias de *Escherichia coli* isoladas de águas residuais urbanas. Comparando os resultados com a literatura de nove anos antecedentes ao estudo, foi possível concluir que a resistência a antibióticos em isolados de *Escherichia coli* em lodo de esgoto aumentou para a maioria dos antibióticos testados, esses utilizados no tratamento de infecções entéricas.

Voltando-se para um estudo mais recente, a pesquisa realizada por Zagui (2019) avaliou resultados de teste de susceptibilidade aos mesmos antibióticos descritos por estudos anteriores reunidos neste trabalho, sendo que 93,3% das bactérias entéricas isoladas apresentaram resistência em pelo menos um antibiótico descrito. Dentre a classificação de fármacos, o autor relata altas porcentagens de resistência a amoxicilina (89%), amoxicilina clavulanato (60%), aztreonam (44%) e ampilicilina (84%) sendo estes fármacos de baixo espectro para Gram negativos. Contudo, cefalosporinas por sua vez, 51% foram resistentes a cefotaxima, 44% a cefoxitina, 27% a ceftazidima e 22% a cefepime. Ao grupo de antibióticos carbapenêmicos, 31% das bactérias apresentaram resistência ao ertapenem, 13% ao imipenem e 11% ao meropenem. As porcentagens de resistência para o grupo de antibióticos não b-lactâmicos compreende de 38% ao sulfametoxazol-trimetoprim, 22% ao cloranfenicol, 20% à tetraciclina, e 4% para ambas ciprofloxacina e gentamicina.

O mesmo estudo também obteve resultados moleculares, genes de resistência antimicrobiana foram encontrados em 35,6% dos isolados. O gene codificador de ESBLs foi encontrado em 50% de bactérias positivas no teste de disco combinado com ácido clavulânico, correspondendo a 17,8% da totalidade dos isolados na pesquisa, o que inclui um isolado da espécie *Escherichia coli*.

A partir dos estudos anteriores, foi possível determinar que ocorreu um aumento da incidência de patógenos em desenvolvimento de resistência antimicrobiana nos últimos 15 anos, cabendo um aumento de resistência na atividade de antibióticos de uso clínico, principalmente à amoxicilina, ampicilina, amoxicilina clavulanato, Cefoxitina, Ceftazidima e Amicacina. Não foram identificadas pesquisas na área de estudo após do período de 2019, o que pode ser reflexo desencadeado pela pandemia de Covid-2019. A carência de estudos desenvolvidos, por sua vez, impossibilita a compreensão da real situação do biossólido destinado ao reaproveitamento, e limitam a avaliação das atuais condições de resistência antimicrobiana em unidades de tratamento de esgoto urbano.

## **5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O presente trabalho teve por objetivo inicial a pesquisa prática de patógenos da espécie *Escherichia coli* potencialmente resistentes a agentes antimicrobianos presentes em lodo de tratamento anaeróbico, contudo por motivos de força maior, a pesquisa sofreu um reajuste de cronograma e foi reclassificada como revisão de literatura. Seguindo a nova metodologia proposta, todos os artigos e trabalhos científicos citados neste trabalho, foram coletados de fontes comprovadas, sendo essencial a importância da confiabilidade de dados, uma vez que o mesmo trabalho pode ser essencial para a continuidade de futuros trabalhos na área abordada.

Em suma, os resultados de embasamento obtidos mostraram uma baixa relevância sobre o assunto por parte da comunidade científica, uma vez pela dificuldade de busca de artigos e trabalhos científicos sobre tema. O impacto crescente ao meio ambiente é uma área de estudo, que no Brasil atual, se torna cada vez mais negligenciada, e levando em consideração que grande parte dos esgotos brasileiros é liberada livremente no ambiente sem tratamento, é possível visualizar um cenário de proliferação de doenças entéricas mais recorrentes em um futuro próximo.



Por fim é válido ressaltar que escassez de trabalhos científicos nos últimos anos, principalmente no período dos três últimos anos, impossibilita a atual avaliação da resistência microbiana em ETEs, sendo necessária uma maior abordagem do tema, incluindo prevenção de doenças, políticas públicas no âmbito do saneamento básico, e principalmente medidas de controle biológico; levando em consideração os potenciais riscos ambientais e de saúde pública, desencadeados pelo mesmo.

## REFERÊNCIAS

- ACKERMAN, S.; GONZALES, R. The Context of Antibiotic Overuse. **University of California. Annals of Internal Medicine**, v. 157, n. 3, Ago. 2012. Disponível em: <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/0003-4819-157-3-201208070-00013>. Acesso em: 12 jan. 2021.
- BONJOCH, X.; BLANCH, A. R. Resistance of Faecal Coliforms and Enterococci Populations in Sludge and Biosolids to Different Hygienisation Treatments. **Microb. Ecol.**, v. 57, p. 478-483. 2009. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00248-008-9430-7> . Acesso em: 8 jan. 2021.
- CISNEROS, B. E. J.; RENDÓN, C. M.; VELÁZQUEZ, G. S. The elimination of helminth ova, faecal coliforms, Salmonella and protozoan cysts by various physicochemical processes in wastewater and sludge. **Water Science and Technology**, v. 43, n.12, p.179-182. 2001. Disponível em: <https://iwaponline.com/wst/article-abstract/43/12/179/9388> . Acesso em: 20 jan. 2021.
- CHAGAS, T. P. G. **Detecção de bactérias multirresistentes aos antimicrobianos em esgoto hospitalar no Rio de Janeiro**. 2011. 147 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical). Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2012. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/6963> . Acesso 13 mai. 2022.
- CISNEROS, B. E. J.; RENDÓN, C. M.; VELÁZQUEZ, G. S. The elimination of helminth ova, faecal coliforms, *Salmonella* and protozoan cysts by various physicochemical processes in wastewater and sludge. **Water Science and Technology**, v. 43, n.12, p.179-182. 2001. Disponível em: <https://iwaponline.com/wst/article-abstract/43/12/179/9388> . Acesso em: 14 jan. 2021.
- DING, C.; HE, J. Effect of antibiotics in the environment on microbial populations. **Appl Microbiol Biotechnol**, v.87. p. 925. 2010. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00253-010-2649-5> . Acesso em: 15 jan. 2021.
- ESTRADA, I. B.; ALLER, A.; ALLER, F.; GÓMEZ, X.; MORÁN, A. The survival of *Escherichia coli*, faecal coliforms and *enterobacteriaceae* in general in soil treated with sludge from wastewater treatment plants. **Bioresource Technology**, v. 93, p. 191-198. 2004. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960852403003195> . Acesso em: 14 jan. 2021
- FARS, S. *et al*, Antibiotic resistance and survival of faecal coliforms in activated sludge system in a semi-arid region (Beni Mellal, Morocco). **World Journal of Microbiology & Biotechnology**. v. 21, p. 493 – 500. 2005. Disponível em:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s11274-004-2613-6> . Acesso em: 17 jan. 2021.

GABRIEL, R. C.; SILVA, L. A.; ALVES, V. A.; ROSSI, A. Estudos cinéticos de degradação eletroquímica e fotoeletroquímica do antibiótico cloridrato de tetraciclina. **Sociedade Brasileira de Química (SBQ): 34ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**. 2010. Disponível em: [https://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiKm9bQy476AhXcqpUCHan\\_AZ0QFnoECA8QAQ&url=http%3A%2F%2Fsec.sbq.org.br%2Fcdrom%2F34ra%2Flista\\_area\\_ELE.htm&usg=AOvVaw0Kn\\_OSmA-fVSczorn9iMDE](https://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiKm9bQy476AhXcqpUCHan_AZ0QFnoECA8QAQ&url=http%3A%2F%2Fsec.sbq.org.br%2Fcdrom%2F34ra%2Flista_area_ELE.htm&usg=AOvVaw0Kn_OSmA-fVSczorn9iMDE) . Acesso em: 15 jan. 2021.

GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. S.; PUPO, M. T. Antibióticos: Importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Quim. Nova**, v. 33, n. 3, p. 667-679, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/dhKT3h4ZxxvsQdkzyZ4VnpB/> . Acesso em: 14 jan. 2021.

KÄSEBERG, T. Antibiotics in urban Waters. Technische universität Dresden. Fakultät Umweltwissenschaften Institut für Siedlungs. **Und Industrierwasserwirtschaft**. p. 56-79. 2020. Disponível em: [https://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwitn7SAzI76AhXvppUCHZHbwwQFnoECAIQAQ&url=https%3A%2F%2Ftud.qucosa.de%2Fapi%2Fqucosa%253A72526%2Fattachment%2FATT-0%2F&usg=AOvVaw0o6T32TucCvHo0d1WRX\\_Ev](https://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwitn7SAzI76AhXvppUCHZHbwwQFnoECAIQAQ&url=https%3A%2F%2Ftud.qucosa.de%2Fapi%2Fqucosa%253A72526%2Fattachment%2FATT-0%2F&usg=AOvVaw0o6T32TucCvHo0d1WRX_Ev) . Acesso em: 20 jan. 2021.

LLOR, C.; BJERRUM, L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. **Therapeutic Advances in Drug Safety**, v. 5, n. 6, p. 229-241. 2014. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/2042098614554919> . Acesso em: 14 jan. 2021

LOPES, T. R.; PERIOTTO, F.; PLETSCHE, A. L. **Estudo da resistência bacteriana no lodo de esgoto sanitário em diferentes sistemas de tratamento**. In: 5º Reunião de estudos ambientais. 2015. Disponível em: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjdmu\\_0zI76AhUYvJUCHTu0C3gQFnoECAQQAQ&url=https%3A%2F%2Fportaldeinformacao.utfpr.edu.br%2FRecord%2Friut-1-22659&usg=AOvVaw3WahAlStbhdQbxNie-ag07](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjdmu_0zI76AhUYvJUCHTu0C3gQFnoECAQQAQ&url=https%3A%2F%2Fportaldeinformacao.utfpr.edu.br%2FRecord%2Friut-1-22659&usg=AOvVaw3WahAlStbhdQbxNie-ag07) . Acesso em: 05 mai. 2022.

MACHADO, E. C.; LEAL, C. D.; COELHO, B. L.; CHERNICHARO, C. A. L.; ARAÚJO, J. C. Detecção e quantificação de bactérias resistentes aos antibióticos ampicilina e cloranfenicol em estações de tratamento de esgoto doméstico. **Eng Sanit Ambient**, v. 25, n. 6, p. 847-857. nov-dez. 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/esa/a/JzdNPYSHzPmdpTnNjxZWZRx/abstract/?lang=pt> . Acesso em: 25 jan. 2021.

MEDEIROS, M. S. G.; MOREIRA, L. M. F.; LOPES, C.G.O. Descarte de medicamentos: programas de recolhimento e novos desafios. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. v. 35. p. 651-662. 2014. Disponível em: <http://rcfba.fcfar.unesp.br/index.php/ojs/article/view/88> . Acesso em: 14 jan. 2021.

MELO, S. A. S.; TROVÓ, A. G.; BAUTITZ, I. R.; NOGUEIRA, R. F. P. Degradação de fármacos residuais por processos oxidativos avançados. Departamento de Química Analítica, Instituto de Química de Araraquara, Universidade Estadual Paulista. *Quim. Nova*, v. 32, n. 1, p. 188-197, 2009. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/qn/a/jPZmdHmdYL9jcxfpZMq6Hcv/?lang=pt> .. Acesso em: 15 jan. 2021

PEDROZA, M. M.; VIEIRA, G. E. G.; SOUSA, J. F.; PICKLER, A. C.; LEAL, E. R. M.; MILHOMEM, C. C. Produção e tratamento de lodo de esgoto: uma revisão. **Revista Liberato, Novo Hamburgo**. v. 11. n. 16, p. 148-157. 2010. Disponível em:

<https://repositorio.ufrn.br/handle/123456789/40835> . Acesso em: 11 jan. 2021.

PETROVIC´, M.; GONZALEZ, S.; BARCELÓ, D. Analysis and removal of emerging contaminants in wastewater and drinking water. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 22, n. 10, p. 685-696. 2003. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165993603011051> . Acesso 23 jan. 2021.

PINTO, G. M. F.; 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 Sanitaria e Ambiental**, v. 19, n. 3, p. 219-224. 2014. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/esa/a/5qp6ZpKMcywyMqkW8sGRx3w/abstract/?lang=pt> Acesso em: 20 jan. 2021

PRADO, T. **Avaliação da eficiência de um sistema de tratamento de efluente hospitalar por processo anaeróbio na remoção de coliformes, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae resistentes a antibióticos e Vírus da Hepatite A**. 2007. 112 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2007. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/4897> . Acesso em: 06 mai. 2022.

SCALDAFERRI, L. G. *et al.* Formas de resistência microbiana e estratégias para minimizar sua ocorrência na terapia antimicrobiana: Revisão. **Pubvet**. v. 14, n. 8, p. 1-10, Ago. 2020. Disponível em:

<https://pdfs.semanticscholar.org/74d7/03fcccc59afc7d1321bd2e54b56fed1305d0.pdf> . Acesso em: 15 jan. 2021.

SHALLCROSS, L. J.; DAVIES, D. S. C. Antibiotic overuse: a key driver of antimicrobial resistance. **British Journal of General Practice**, v. 64, n. 629, p. 604-605. Dez. 2014. Disponível em: <https://bjgp.org/content/64/629/604.short> . Acesso em: 23 jan. 2021

TAVARES, W. **Antibióticos e Quimioterápicos para o Clínico**. São Paulo: Editora Atheneu, 3. ed. rev. e atual, 2015.

TERRA, M. R.; SILVA, L. B., IMBIRANI J. R.; SILVEIRA, B. A.; FURLANETO, M. C.; MAIA, L. F. Resíduos de Lodo de Esgoto: Avaliação de Risco Potencial Ambiental e para a Saúde. *In: V Simpósio De Bioquímica e Biotecnologia*. 2015. Londrina-PR.

Disponível em: [https://www.researchgate.net/profile/Claudinei-Cruz/publication/330233959\\_Avaliacao\\_ecotoxicologica\\_de\\_associacoes\\_de\\_farmacos\\_utilizados\\_na\\_aquicultura/links/5c77b70da6fdcc4715a1c4e9/Avaliacao-ecotoxicologica-de-associacoes-de-farmacos-utilizados-na-aquicultura.pdf#page=37](https://www.researchgate.net/profile/Claudinei-Cruz/publication/330233959_Avaliacao_ecotoxicologica_de_associacoes_de_farmacos_utilizados_na_aquicultura/links/5c77b70da6fdcc4715a1c4e9/Avaliacao-ecotoxicologica-de-associacoes-de-farmacos-utilizados-na-aquicultura.pdf#page=37)  
. Acesso em: 11 jan. 2021.

VASCONCELOS, F. R.; REBOUÇAS, R. H.; BARRETO, N. S. E.; SOUSA, O. V.; VIEIRA, R. H. S. F. Perfil De Resistência Antimicrobiana De Escherichia Coliisoladas Do Açude Santo Anastácio, Ceará, Brasil. **Arq. Inst. Biol.**, São Paulo, v. 77, n. 3, p. 405-410. jul-set. 2010.

[https://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjy1pSX0I76AhWWr5UCHUwNAhkQFnoECAQQAQ&url=http%3A%2F%2Fwww.biologico.sp.gov.br%2Fuploads%2Fdocs%2Farq%2Fv77\\_3%2Fvieira.pdf&usg=AOvVaw0fZA5YJ32L0unw2FmGRdMf](https://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjy1pSX0I76AhWWr5UCHUwNAhkQFnoECAQQAQ&url=http%3A%2F%2Fwww.biologico.sp.gov.br%2Fuploads%2Fdocs%2Farq%2Fv77_3%2Fvieira.pdf&usg=AOvVaw0fZA5YJ32L0unw2FmGRdMf) . Acesso em: 15 jan. 2021.

YAZDANKHAH, S.; LASSEN, J.; MIDTVEDT, T.; SOLBERG, C. O. The history of antibiotics. Tidsskrift for den Norske Laegeforening. **Tidsskrift for Praktisk Medicin, ny Raekke**, v. 133, p. 23-24. Nov. 2013. Disponível em:

<https://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiZ8frD0I76AhUhHrkGHQTGDi0QFnoECAQQAQ&url=http%3A%2F%2Furopepmc.org%2Fabstract%2Fmed%2F24326504&usg=AOvVaw1wdbOLAfXwbljXN1FHwCyu> . Acesso em: 17 jan. 2021.

ZAGUI, G. S. **Avaliação da multirresistência a antibióticos e produção de ESBL e carbapenemases em bacilos gram-negativos de efluente hospitalar e urbano.** Dissertação (Mestrado em Enfermagem em Saúde Pública) - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2019. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/22/22133/tde-04062019-160947/en.php> . Acesso em: maio 2022.