



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CARIRI – UFCA
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO – PRPI
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DESENVOLVIMENTO REGIONAL
SUSTENTÁVEL – PRODER

BERGSON DE BRITO MOURA

**AVALIAÇÃO DA CARGA POLUIDORA DE EFLUENTES HOSPITALARES DA
CIDADE DE JUAZEIRO DO NORTE**

JUAZEIRO DO NORTE
2018

BERGSON DE BRITO MOURA

**AVALIAÇÃO DA CARGA POLUIDORA DE EFLUENTES HOSPITALARES DA
CIDADE DE JUAZEIRO DO NORTE**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Desenvolvimento Regional Sustentável, da Universidade Federal do Cariri – UFCA, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Desenvolvimento Regional Sustentável.

Orientadora: Prof.^a Dra. Maria Gorethe de Sousa Lima Brito.

JUAZEIRO DO NORTE

2018

BERGSON DE BRITO MOURA

**AVALIAÇÃO DA CARGA POLUIDORA DE EFLUENTES HOSPITALARES DA
CIDADE DE JUAZEIRO DO NORTE**

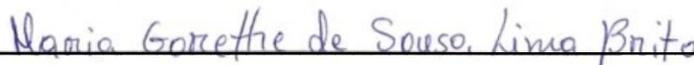
Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Desenvolvimento Regional Sustentável, da Universidade Federal do Cariri – UFCA, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Desenvolvimento Regional Sustentável.

Área de Concentração: Desenvolvimento Regional Sustentável.

Linha de Pesquisa: Meio Ambiente.

Aprovada em: 27 / 08 / 2018

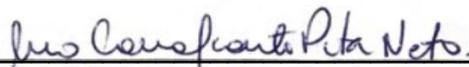
BANCA EXAMINADORA:



Prof.^a Dra. Maria Gorethe de Sousa Lima Brito
(Orientadora - UFCA/CCAB)



Prof. Dr. Francisco José de Paula Filho
(1º Membro / Interno – UFCA)



Prof. Dr. Ivo Cavalcante Pita Neto
(2º Membro / Externo – Unileão)

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Cariri
Sistema de Bibliotecas

- M884a Moura, Bergson de Brito.
 Avaliação da carga poluidora dos efluentes hospitalares da cidade de Juazeiro do Norte/ Bergson de Brito Moura. – 2018.
 95 f.: il.; color.; enc. ; 30 cm.
 Inclui bibliografia (p. 86 a 95).
- Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Cariri, Centro de Ciências Agrárias e Biodiversidade, Mestrado em Desenvolvimento Regional Sustentável, Crato, 2018.
 Área de Concentração: Ciências Ambientais.
- Orientação: Prof^a. Dra. Maria Gorethe de Sousa Lima Brito.
1. Saneamento. 2. Efluentes hospitalares. 3. Contaminação de recursos hídricos. 4. Poluentes relacionados aos serviços de saúde. 5. Resistência microbológica. I. Título.

CDD 628.5098131

Bibliotecário: João Bosco Dumont do Nascimento – CRB 3/1355

“Dedico esta dissertação a minha amada mãe Gesseny, mulher cearense feita de uma matéria da qual só as mães são feitas, cuja história de coragem, dedicação e amor aos filhos não está contada em livros , mas marcada em nossos corações..”

AGRADECIMENTOS

Todo ato de pensar, embora possa parecer a mais solitária das atividades, jamais poderia ser concebido de forma inteiramente isolado, sem partilha cada pensamento solitário se tornaria infecundo e inútil. Esta dissertação não poderia chegar em bom porto sem o apoio dos que partilharam comigo os momentos e as ideias que fizeram parte da construção deste trabalho. A todos eles Gratidão.

Agradeço primeiramente a DEUS pelo dom da existência, e pela centelha divina ofertada a nós como regalo, o pensamento. Ao Pai toda honra e louvor pelo trabalho realizado.

À minha família, sempre ao meu lado, em especial a minha esposa e companheira Alayne de Lavôr Bizerra Moura por compartilhar comigo a vivência, o trabalho, a fé e a esperança pela construção de um mundo melhor através da educação e do conhecimento. E aos meus queridos filhos João Pedro de Lavôr Moura e Rafael de Lavôr, os quais apesar da tenra idade, nutrem especial curiosidade e afeição pela sustentabilidade e por este mundo.

Aos meus amados pais, José Jacques Moura (in memoriam) e Antônia Gesseny de Brito Moura, que sempre me incentivaram na busca do conhecimento e no enfrentamento das batalhas da vida

Desejo igualmente agradecer a minha orientadora, Professora Doutora Maria Gorethe de Sousa Lima Brito, por toda a paciência, empenho e sentido prático com que sempre me orientou neste trabalho. Muito obrigado pelos desafios propostos, pela confiança depositada e pela habilidade de me corrigir quando necessário sem nunca me desmotivar.

Não posso deixar de agradecer a todos os meus colegas do Mestrado em Desenvolvimento Regional Sustentável e da Universidade Federal do Cariri como um todo, em especial aos professores, nossos mestres, que nos acompanharam nesta caminhada de conhecimento e humanismo.

Enfim a todos que contribuíram de algum modo, mesmo no mais discreto gesto, para o enlace desta pleito, eles que comungam comigo mais que a certeza da missão cumprida, mas os valores de uma bela jornada.

“O segredo é não correr atrás das borboletas. É cuidar bem do jardim para que elas venham até você”.

Mário Quitana.

MOURA, Bergson de Brito. **Avaliação da carga poluidora de efluentes hospitalares da cidade de Juazeiro do Norte**. 104p. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-graduação em Desenvolvimento Regional Sustentável. Universidade Federal do Cariri – UFCA, Juazeiro do Norte, 2018.

RESUMO

O presente estudo tem como propósito trazer para discussão a questão do saneamento como estratégia de desenvolvimento sustentável, aprimorando os conhecimentos sobre a qualidade dos efluentes de instituições que, em primeira instância, são idealizadas para ampliar a oferta de serviços de saúde como política social de desenvolvimento, melhorando seu acesso e agregando tecnologias cada dia mais densas e complexas. O preço ambiental, no entanto, na maioria das vezes, não é computado neste balanço, o que conduziu a busca em mensurar os possíveis efeitos provocados por efluentes hospitalares, através de ensaios de amostras e diagnóstico da estrutura sanitária disponível para os equipamentos hospitalares do município de Juazeiro do Norte. Identificar os principais poluentes relacionados aos serviços de saúde e conhecer os riscos ambientais e sociais advindos destas atividades. A análise das atividades desenvolvidas nas unidades de saúde adscritas no município foco do estudo indicou que substâncias farmacológicas, em particular os antimicrobianos, representam forte fator de formação de pressão seletiva para microrganismos resistentes a antimicrobianos no ambiente. Tendo como ponto de partida esta verificação, foram selecionados oito pontos de coleta de amostras dentro do fluxo da rede sanitária e no corpo d'água receptor no intuito de realizar análises de contraste de interesse quanto à formação de microflora com fenótipos de resistência às especialidades farmacêuticas de antimicrobianos mais consumidos nas unidades de saúde estudadas. A análise microbiológica dos isolados coletados nos pontos eleitos consistiu especificamente no isolamento de bactérias gram negativas e positivas, com posterior testagem quanto à susceptibilidade aos antimicrobianos previamente selecionados consoantes com o perfil de consumo das unidades nosocomiais estudadas. As observações realizadas apontam para uma ampliação significativa no fenótipo de resistência microbiana em classes antibióticas específicas como carbapenêmicos e glicopeptídeos nos pontos demarcados no rio Batateira, sugerindo forte influência do perfil de resistência de efluentes hospitalares do município de Juazeiro do Norte nas alterações da microflora no ambiente. Quanto à incidência global de cepas resistentes as observações por contraste de interesse não apontaram diferenças entre os pontos analisados, sugerindo que outras atividades antrópicas também exerçam influência no perfil de susceptibilidade em ambientes aquático na região do cariri em pontos ainda não determinados neste estudo.

Palavras-chave: Saneamento. Efluentes Hospitalares. Contaminação de Recursos Hídricos. Poluentes Relacionados aos Serviços de Saúde. Resistência Microbiológica.

ABSTRACT

The purpose of the present study is to bring the issue of sanitation as a sustainable development strategy to the discussion, improving the knowledge about the quality of effluents from institutions that, in the first instance, are idealized to expand the provision of health services as a social development policy, improving their access and adding increasingly dense and complex technologies. The environmental price, however, most of the time, is not computed in this balance sheet, which led to the search to measure the possible effects caused by hospital effluents, through sample testing and diagnosis of the sanitary structure available for hospital equipment in the municipality of Juazeiro do Norte. Identify the main pollutants related to health services and know the environmental and social risks arising from these activities. The analysis of the activities carried out in the health units located in the city of the study indicated that pharmacological substances, in particular antimicrobials, represent a strong factor of selective pressure formation for antimicrobial resistant microorganisms in the environment. Based on this verification, eight sampling points were selected within the flow of the sanitary network and in the receiving water body in order to perform contrast analysis of interest regarding the formation of microflora with resistance phenotypes to pharmaceutical specialties of the most consumed antimicrobials in the health units studied. The microbiological analysis of the isolates collected at the points chosen specifically consisted of the isolation of gram negative and positive bacteria, with subsequent testing for antimicrobial susceptibility previously selected consonant with the consumption profile of the nosocomial units studied. The observed observations point to a significant increase in the microbial resistance phenotype in specific antibiotic classes such as carbapenems and glycopeptides at the points marked in the Batateira river, suggesting a strong influence of the resistance profile of hospital effluents from the city of Juazeiro do Norte in the microflora alterations in the environment. Regarding the global incidence of resistant strains, the observations by contrast of interest did not indicate differences between the analyzed points, suggesting that other anthropic activities also exert influence on the susceptibility profile in aquatic environments in the region of cariri in points not yet determined in this study.

Keywords: Sanitation. Hospital Effluents. Contamination of Water Resources. Related to Health Services. Microbiological Resistance.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Municípios de abrangência da sub-bacia do Salgado.....	24
Figura 2 – Reator UASB de uma unidade hospital de Juazeiro do Norte.....	46
Figura 3 – Lagoa de estabilização do sistema ETE Malva – Juazeiro do Norte.....	47
Figura 4 – Cobertura de rede de esgotamento sanitário no município de Juazeiro do Norte e ranqueamento em relação ao Estado e ao País.....	47
Figura 5 – Distribuição dos pontos de coleta – Desenho georeferenciado	58
Figura 6 – Frascos coletores de amostras e acesso a rede de esgoto	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Concentrações de especialidades farmacêuticas encontradas em meio aquático.....	28
Tabela 2 – Contaminantes relacionados aos serviços de saúde	42
Tabela 3 – Estabelecimentos de Saúde cadastrados em Juazeiro do Norte.....	49
Tabela 4 – Oferta de serviços especializados em saúde nas unidades estudadas ...	50
Tabela 5 – Distribuição dos pontos de coleta com Georeferenciamento.....	57
Tabela 6 – Distribuição de isolados por pontos de coleta.....	64
Tabela 7 – Distribuição de resistência por total de antimicrobianos testados.....	65
Tabela 8 – Incidência de resistência por classe de antibióticos.....	66
Tabela 9 – Análise de variância (Kruskal Wallis) entre todos os pontos testados e comparações dos pontos 2 a 2	67
Tabela 10 – Análise de Variância (Kruskal Wallis) entre pontos P1, P4, P5 e P7	69
Tabela 11 – Análise de Variância (Kruskal Wallis) entre pontos P2, P4, P5 e P7	70
Tabela 12 – Análise de Variância (Kruskal Wallis) entre pontos P1, P3, P6 e P8.....	71
Tabela 13 – Análise de Variância (Kruskal Wallis) entre pontos P2, P3, P6 e P8.....	72
Tabela 14 – Comparação Newman dos pontos testados por seleção de interesse ...	73
Tabela 15 – Análise de Variância (Mann Whitney): comparações dois a dois para incidência global do fenótipo de resistência	73
Tabela 16 – Resumo da testagem da hipótese original para incidência global do fenótipo de resistência aos antimicrobianos.....	74
Tabela 17 – Análise de variância por classe antibiótica entre todos os pontos testados.....	76
Tabela 18 – Comparação Newman dos pontos testados por seleção de interesse ..	76
Tabela 19 – Análise de Variância (Kruskal Wallis) incidência de resistência à carbapenêmicos, comparações (P1, P4, P5, P7).....	77

Tabela 20 – Análise de Variância (Kruskal Wallis): incidência de resistência à carbapenêmicos, comparações (P2, P4, P5, P7).....	78
Tabela 21 – Análise de Variância (Kruskal Wallis): incidência de resistência à carbapenêmicos, comparações (P2, P3, P6, P8).....	79
Tabela 22 – Análise de Variância (Mann Whitney) comparações dois a dois para incidência do fenótipo de resistência aos carbapenêmicos.....	80
Tabela 23 – Resumo da testagem da hipótese original para incidência do fenótipo de resistência à classe dos Carbapenêmicos.....	81
Tabela 24 – Análise de Variância (Kruskal Wallis) incidência de resistência aos glicopeptídeos, comparações (P1, P4, P5, P7).....	83
Tabela 25 – Análise de Variância (Kruskal Wallis) incidência de resistência aos glicopeptídeos, comparações (P2, P4, P5, P7).....	84
Tabela 26 – Análise de Variância (Kruskal Wallis) incidência de resistência aos glicopeptídeos, comparações (P2, P3, P6, P8).....	85
Tabela 27 – Análise de Variância (Mann Whitney) comparações dois a dois para incidência do fenótipo de resistência aos glicopeptídeos.....	85
Tabela 28 – Análise de Variância (Mann Whitney) comparações dois a dois para incidência do fenótipo de resistência aos glicopeptídeos.....	86

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Histograma da distribuição de frequência relativa (Incidência de resistência por isolado).....	65
Gráfico 2 – Boxplot: Distribuição das médias e quartis	68
Gráfico 3 – Boxplot: Distribuição de médias e quartis (P1, P4, P5, P7)	69
Gráfico 4 – Boxplot: Distribuição de médias e quartis (P2, P4, P5, P7)	70
Gráfico 5 – Boxplot: Distribuição de médias e quartis (P1, P3, P6, P8)	71
Gráfico 6 – Boxplot: Distribuição de médias e quartis (P2, P3, P6, P8)	72
Gráfico 7 – p valor e Diferença da média dos pontos P1, P4, P5 e P7 (Teste de Kruskal Wallis).....	78
Gráfico 8 – p valor e Diferença da média dos pontos P2, P4, P5 e P7 (teste de Kruskal Wallis).....	79
Gráfico 9 – p valor e Diferença da média dos pontos P1, P4, P5 e P7 (teste de Kruskal Wallis).....	83
Gráfico 10 – p valor e Diferença da média dos pontos P2, P4, P5 e P7 (teste de Kruskal Wallis).....	84

LISTA DE SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATB	Antibióticos
CAGECE	Companhia de Água e Esgoto do Ceará
CME	Centro de Material Esterilizado
CNES	Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde
COEMA	Conselho Estadual do Meio Ambiente
CONAMA	Conselho Nacional do Meio Ambiente
DE	Desreguladores Endócrinos
ETE	Estação de Tratamento de Esgoto
IPECE	Instituto de Pesquisa e Estratégia Econômica do Ceará
JEH	Jusante aos Efluentes Hospitalares
JLE	Jusante aos Lançamentos do Sistema de Lagoas de Estabilização
LESS	Lançamento de Efluentes de Serviços de Saúde
MEH	Montante aos Efluentes Hospitalares
MLE	Montante aos Lançamentos do Sistema de Lagoas de Estabilização
SEMACE	Secretaria do Meio Ambiente do Ceará
SIAGAS	Sistema de Informação de Águas Subterrâneas
STD	Sólidos Totais Dissolvidos

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	17
2	JUSTIFICATIVA.....	21
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	23
3.1	Caracterização hídrica e sanitária da Região	23
3.2	Poluentes relacionados a Serviços de Saúde	25
3.3	Compostos farmacêuticos relevantes	26
3.4	Concentração de fármacos no Meio Ambiente	27
3.5	Possíveis fluxos de contaminação de efluentes	30
3.6	Efeitos indesejáveis ao Meio Ambiente	31
3.7	Efeitos indesejáveis ao ser humano	33
3.8	Aspectos microbiológicos	34
3.9	Características de efluentes hospitalares	38
3.10	Tratamento de efluentes hospitalares.....	44
4	PRÉ-ANÁLISE.....	45
4.1	Caracterização sistema de esgotamento sanitário de efluentes hospitalares de Juazeiro do Norte.....	45
4.2	Caracterização da rede hospitalar de Juazeiro do Norte	48
4.2.1	Sujeitos do estudo: identificação e classificação das instituições hospitalares pelo porte.....	48
4.2.2	Seleção e caracterização das Unidades Hospitalares consideradas nesta pesquisa.....	50
4.3	Delimitação da Análise de Interesse	52
5	PROBLEMA DE PESQUISA	54
5.1	Hipótese.....	55
6	OBJETIVOS	56
6.1	Objetivo Geral	56

6.2	Objetivos Específicos	56
7	METODOLOGIA	57
7.1	Pontos de Coleta	57
7.2	Coleta de Amostras	58
7.3	Processamento das Amostras	59
7.3.1	Fase Laboratorial	60
7.3.2	Identificação Bacteriana.....	61
7.3.3	Identificação do perfil de Susceptibilidade Antimicrobiana.....	61
7.4	Tratamento Estatístico	62
8	ANÁLISE DOS RESULTADOS	64
8.1	Determinação do número de isolados e incidência do fenótipo de resistência antimicrobiana por cepa	64
8.2	Determinação do Perfil de Resistência por Classe Antimicrobiana Testada	66
8.2.1	Análise quanto à incidência de isolados por densidade de Resistência antibiótica.....	66
8.2.2	Comparação: (P1) X (P4 x P5 x P7)	69
8.2.3	Comparação: (P2) X (P4 x P5 x P7)	70
8.2.4	Comparações (P1) X (P3 x P6 x P8).....	70
8.2.5	Comparações (P2) X (P3 x P6 x P8).....	72
8.2.6	Análise quanto à incidência de resistência por classe de antibióticos	75
8.2.7	Testagem dos Carbapenêmicos.....	76
8.2.8	Carbapenêmicos: comparações P1 X P4, P5, P7.....	77
8.2.9	Carbapenêmicos: comparações (P2 X P4, P5, P7)	78
8.2.10	Carbapenêmicos: comparações (P2) X (P3 x P6 x P8)	79
8.2.11	Carbapenêmicos: comparações (P1 x P2); (P3 x P4); (P5 x P6); (P7 x P8).....	80

8.3	Testagem dos Glicopeptídeos	82
8.3.1	Glicopeptídeos: comparações (P1) X (P4 x P5 x P7).....	82
8.3.2	Glicopeptídeos: comparações (P2) X (P4 x P5 x P7).....	84
8.3.3	Glicopeptídeos: comparações (P2) X (P3 x P6 x P8).....	84
8.3.4	Glicopeptídeos: comparações (P1 X P2); (P3 X P4); (P5 X P6); (P7 X P8)	85
9	DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	88
10	CONCLUSÃO	94
	REFERÊNCIAS	96

1 INTRODUÇÃO

A produção de saúde revela-se atualmente como parcela importante da rede de serviços nos grandes concentrados urbanos e abriga robusto alinhamento com o modo e grau de desenvolvimento atingido por uma sociedade. A concentração tecnológica do setor, a percepção de cada ator social dentro do processo de construção da rede de atenção à saúde, assim como as formas de adoecer de uma comunidade guardam íntima relação com o modo com que esta sociedade se insere e transforma seu ambiente através de suas atividades produtivas.

É neste contexto que as instituições hospitalares representam o vértice de uma questão relevante de significado para o desenvolvimento sustentável de uma sociedade, na transformação de bens naturais em bens sociais, garantir o acesso aos serviços de saúde com responsabilidade socioambiental. Produzindo cura e ou melhora, individual e coletivamente, representam instrumentos sociais estratégicos, porém suas estruturas e processos encerram aspectos complexos e potencialmente danosos ao ambiente e a sociedade.

Particularmente as unidades hospitalares consomem diariamente considerável parcela de recursos naturais preciosos, gerando grande quantidade de resíduos sólidos e efluentes e tem inúmeras modalidades de serviços os quais podem desempenhar um papel central na mitigação ou expansão dos impactos socioambientais associados ao setor. O termo ecoeficiência significa gerar mais produtos e serviços com menor uso dos recursos e diminuição da geração de resíduos e poluentes. Considerada dessa forma, a ecoeficiência tem conseguido boa aceitação entre as instituições produtoras de bens e serviços nas últimas décadas, que de modo geral tem lhes tornado economicamente mais viáveis, além de agregar maior aceitação social através da transparência do valor da responsabilidade socioambiental.

A geração presente deve abrigar em seu consciente uma solidariedade verdadeira com as sociedades futuras, buscando a harmonia entre os objetivos sociais, ambientais e econômicos e que levem em conta ações conjuntas, os padrões de demanda e as modalidades de ofertas. Destarte busca-se aqui trazer clareza aos gestores públicos e a sociedade quanto a responsabilidades e as possibilidades provenientes de um manejo consciente dos recursos hídricos.

Em função de suas várias dimensões (biológica, cultural, política e econômica) a água torna-se um eixo vital das relações sociais, exigindo uma abordagem integrada que considere não apenas os aspectos biogeográficos, de quantidade e qualidade, mas também os aspectos socioeconômicos e o papel dos diferentes sujeitos sociais (GALINDO; FURTADO, 2006, p. 76).

Em regiões densamente urbanizadas o principal uso dos recursos hídricos é o abastecimento urbano que exige cada vez mais água em quantidade e qualidade, ao mesmo tempo em que constitui o seu principal problema (lançamento de efluentes sem tratamento nos corpos hídricos) e a ocupação de área de proteção dos mananciais (BRITTO; BARRAQUÉ, 2008, p. 124).

A noção de governança da água em áreas metropolitanas está ligada a uma ação pública capaz de coordenar diferentes atores para atingir objetivos definidos coletivamente (BRITTO; BARRAQUÉ, 2008, p. 124). A cidade, no século XXI, para ter uma vida urbana sustentável, precisa superar sua degradação física, conquistar a sustentabilidade ampliada que envolve a dimensão ambiental, social e econômica do desenvolvimento e conquistar a sustentabilidade progressista que trabalha a própria sustentabilidade como um processo pragmático do desenvolvimento (BUARQUE, 1999).

O Estatuto das cidades adota a sustentabilidade como um objetivo, conceituando-a como (GALINDO; FURTADO, 2006, p. 80), a adoção de padrões de produção e consumo de bens e serviços e de expansão urbana compatíveis com os limites da sustentabilidade ambiental, social e econômica do município e do território sob sua área de influência (Artigo 2º, inciso VIII).

Segundo Gonçalves (2007) a avaliação de parâmetros que indiquem o comprometimento de organizações, sua comunidade, com a gestão ambiental e responsabilidade social deve ser incluída nos sistemas de qualidade, através da implantação evolutiva de programas de conservação de água. Esses programas, além de possibilitar a gestão e recursos para uso adequado da água, contribuem para a diminuição do impacto ambiental, para o desenvolvimento sustentável e para a melhoria da qualidade de vida das cidades.

Conforme Passeto (2006, p. 16), para cada R\$ 1,00 gasto em saneamento são poupados R\$ 4,00 em saúde. Esta informação demonstra a necessidade de

equilíbrio das ações para alcançar o desenvolvimento regional almejado com campo do acesso à saúde, pois a quantidade de crianças que adentram os hospitais por doenças causadas pela falta de saneamento ou acesso à água potável é bastante grande – menos doentes, resultam em menos gastos de água nos hospitais. Da população diretamente afetada, as crianças são as que mais sofrem e 65% das internações hospitalares de crianças menores de 10 anos estão associadas à falta de saneamento básico (PASSETO, 2006, p. 10).

A gestão hospitalar, ao entender sua responsabilidade quanto ecoeficiência hospitalar poderá monitorar os efluentes líquidos e compreender os possíveis impactos socioambientais associados à atividade desenvolvida por estes. Incorporar tal entendimento no modelo de gestão adotado é um importante passo para que os hospitais sejam participantes ativos em questões ambientais, através da criação de uma política ambiental (SISINO; MOREIRA, 2005).

Assim, a água é considerada um bem comum em todo o mundo e pode ser usada para vários fins no cotidiano humano, desde o abastecimento doméstico e geração de energia até a recreação e o lazer, mas também pode representar, quando mantida e usada de forma incorreta, um grave risco à saúde.

Devido ao crescimento populacional e ao mau uso dos recursos hídricos, a pouca disponibilidade da água acarreta na perda da sua qualidade através da contaminação, que é uma consequência direta da ação antrópica (BLUME *et al.*, 2010). As atividades humanas podem promover a contaminação e a alteração na composição e na qualidade dos recursos hídricos em decorrência do uso desordenado de rios e reservatórios (BLUME *et al.*, 2010). A qualidade da água está diretamente ligada à presença microbiana, e o monitoramento destes organismos torna-se essencial na busca de alternativas para questões ambientais relacionadas à água (ARAÚJO; COSTA, 2007).

As pesquisas recentes sobre o papel evolutivo, ambiental e regulatório dos antibióticos na natureza têm recebido relativamente pouca atenção (MARTÍNEZ, 2015). A maioria dos antibióticos utilizados para tratar as infecções, é produzida por microrganismos isolados do meio ambiente, o que pode significar que os genes para a resistência aos antibióticos também possam ter surgido nesses habitats. Então, uma melhor compreensão do papel dos antibióticos e da resistência a essas drogas no meio ambiente pode ajudar a prever e impedir o surgimento e a evolução futura

do fenômeno da resistência (AMINOV, 2009).

Este trabalho empenhou-se em conhecer os principais poluentes relacionados especificamente com efluentes hospitalares, a partir da análise dos aparelhos nosocomiais instalados no município de Juazeiro do Norte e dos serviços por estes ofertados, identificando qual poluente significa ameaças mais imediata e estimando estatisticamente sua influência nos mananciais da região do estudo.

2 JUSTIFICATIVA

Compreendendo a urgência da necessidade de uma agenda governamental que trate a questão hídrica e sanitária com mais relevância e responsabilidade, o meio acadêmico alberga importante papel social quanto à transparência sobre a realidade de enfrentamento da questão ambiental contemporânea. O pensamento sustentável deve permear a sociedade e as instituições, devendo ser definitivamente incorporado à gestão pública e privada como estratégia irrenunciável de quaisquer propósitos de viabilidade futura da humanidade.

No entanto, conforme apregoa Ferreira (2003), qualquer que seja o padrão de desenvolvimento almejado pelas políticas públicas viáveis, inclusive o padrão sustentável, este representa escolhas políticas de ganhos e perdas entre crescimento econômico, equidade social e preservação dos recursos naturais. Se levarmos em consideração os conflitos de interesse dos diversos grupos sociais, cujo grau de acirramento é tanto maior quanto mais desigual for a sociedade, é difícil conhecer, sobretudo a curto e médio prazo o alcance simultâneo das dimensões referidas.

Pensar o desenvolvimento sustentável para uma sociedade exige sobremaneira uma forma de planejamento ímpar de políticas públicas congruentes e coordenadas que equacionem os mais variados aspectos neste balanço entre o crescimento econômico, bem estar social e preservação ambiental. Conforme Leff (2009), a questão ambiental mantém os conflitos entre custos e benefícios econômicos e sociais. As reservas naturais e a conservação do equilíbrio ecológico restringe o âmbito de intervenção dos investimentos de capital, pois as normas ambientais estabelecem os níveis aceitáveis de contaminação e exploração de recursos.

Compartilhando destes pensamentos surge a necessidade de conhecer como as instituições que representaram de alguma forma um investimento de capital a fim de incrementar de algum modo políticas de desenvolvimento (como acesso aos serviços de saúde) compreendem tal compromisso social e ambiental, assim como a perspectiva do desenvolvimento destes entes correlaciona-se com o ideal de continuidade e justiça social.

A preocupação com a questão hídrica-sanitária ganha relevo na zona do semiárido nordestino, onde historicamente a sociedade teve que lidar com a escassez de água, e sente os efeitos deletérios resultante da má gestão socioambiental deste recurso.

Sendo o setor de serviços nos concentrados urbanos os responsáveis por consumo considerável da água disponível e essencial para a sociedade, e considerando as unidades produtoras de saúde instrumentos sociais estratégicos de políticas públicas para o desenvolvimento social de uma região, torna-se razoável e natural buscar entender as relações que estas instituições guardam com o conhecimento sobre uso da água, os fatores que determinam os possíveis impactos da carga poluidora de seus efluentes, constituindo elemento importante para que se possa harmonizar os diferentes manejos e compatibilizá-los com a disponibilidade na natureza.

Quanto a compreensão dos impactos ao ambiente relacionados à qualidade dos efluentes dispensados pelos instrumentos hospitalares, parece prudente imaginar que o lançamento de água residual pelas unidades de tratamento das comorbidades humanas detenha insalubridade potencial e mereçam especial atenção, tanto em seu aspecto microbiológico como físico-químico. Destarte seria razoável questionarmos quais as características relevantes dos efluentes hospitalares da rede de saúde de Juazeiro do Norte, se estes efluentes apresentam potencial efeito deletério à saúde humana e ambiental ou se especificamente representa, de alguma forma, a contaminação dos mananciais de água da Região.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Caracterização hídrica e sanitária da Região

Juazeiro do norte está localizada na porção sul do Estado a 538 Km de Fortaleza, capital do Estado do Ceará . Sendo esta eleita para nosso estudo, situando-se entre as coordenadas 07° 10' e 07° 25' S 39° 10' e 39° 30' W Gr. Conforme relatório anual da CAGECE (2017), o suprimento de água de Juazeiro do Norte é garantido através dos mananciais compostos por 48 (quarenta e oito) poços tubulares. Para tornar-se apropriada ao consumo humano, entretanto, a (s) água (s) deste (s) manancial (ais) precisa (m) ser submetida (s) a um tratamento de forma a adequá-la (s) ao padrão de potabilidade estabelecido pela Portaria 2914/11 do Ministério da Saúde.

A distribuição do sistema de abastecimento de água de Juazeiro do Norte compreende uma malha de 985.488 metros de rede o que garante um índice de cobertura de 98,96%. Porém segundo “Relatório do Perfil Básico Municipal 2016”- IPECE, para Juazeiro do Norte a taxa de cobertura de abastecimento de água para zona urbana é de 99,5%. No Ceará, os aquíferos fissurais e os oriundos de dissolução, representados por rochas cristalinas e carbonáticas, sendo que os primeiros abrangem a maior área estadual de ocorrência (75%) no Estado, apresentam-se com baixa potencialidade e com águas geralmente de elevada concentração de Sólidos Totais Dissolvidos – STD em cerca de 70% dos poços tubulares. Poço tubular pode ser definido como sendo uma obra que envolve o conhecimento hidrogeológico, de engenharia civil e sanitária, executado segundo um projeto técnico que proporcione a otimização da relação custo/benefício, objetivando a captação de água subterrânea e com vida útil previamente definida.

De acordo com o Sistema de Informações de Águas Subterrâneas – SIAGAS (CPRM, 2011), existem 19.445 poços cadastrados para o Ceará e que são utilizados para diversos fins, predominando o uso doméstico, apesar da água subterrânea ser utilizada na indústria, irrigação, dessedentação animal e lazer, dentre outros. Ressalta-se que na região do Vale do Cariri, sul do Ceará, existe um pouco mais de 1.000 poços tubulares cadastrados e o uso predominante é

direcionado para o abastecimento hídrico da população, onde mais de 95% desta é atendida pela água subterrânea. A reserva permanente é de 5,31 bilhões de m³ e a reserva reguladora de 93,8 milhões de m³/ano. Para uma taxa de crescimento populacional de 1,55 % ao ano, e com a disponibilidade apresentada, chegaríamos ao ano de 2024 sem comprometimento das reservas permanentes.

Ainda no ano de 2007, análises bacteriológicas das águas indicaram a presença de *Escherichia coli* e *Klebsiella Sp*, com concentração de entre 6,3 a 2419 100 ml, basicamente oriundas de fossas sépticas ou lançamento de águas de efluentes servidas nos córregos, rios e lagoas. A expansão populacional desordenada e a deficiente rede de coleta de esgoto, constitui-se uma importante fonte poluidora, representada por uma infiltração direta de bactérias e vírus para aquíferos subjacentes. Conforme dados da CAGECE (2017), o município de Juazeiro do Norte conta apenas com cobertura de 47,2% da rede de esgotamento sanitário.

A Sub-Bacia do Salgado integra a Bacia do rio Jaguaribe, encontra-se localizada ao Sul do Estado do Ceará, possui uma área de drenagem de 12.865 km², correspondente a 8,25% do seu território, sendo o seu principal rio o Salgado com extensão de 308 km. Essa sub-bacia é composta por 23 municípios, devido a sua abrangência, foi dividida em cinco micro-bacias, apresentando um potencial de acumulação de águas superficiais de 447,41 milhões m³, sendo que tem garantido cerca de 30% deste total. São 13 açudes públicos gerenciados pela Companhia das Águas, que mantém regularizado cerca de 350 km de vale perenizado.

Figura 1 – Municípios de abrangência da sub-bacia do Salgado



Fonte: COGERH, Crato.

O Comitê do Salgado foi criado em 2002, conhecido como o parlamento das águas é composto por 50 delegados com representação distribuída da seguinte forma: 15 Usuários; 15 Sociedade Civil; 10 poder público Municipal e 10 poderes público Estadual e Federal. A população total dos municípios que fazem parte da bacia é de 850 mil habitantes, o mais habitado é Juazeiro do Norte (220 mil habitantes), no qual a população se concentra em massa na parte urbana (cerca de 98%). A microbacia mais populosa é a que contém essa cidade (micro bacia 03). O mais agravante para os recursos hídricos é a carência de serviços de saneamento básico, que em alguns municípios é praticamente inexistente. A população sofre com a rigidez climática, a pobreza e o grande percentual de analfabetos.

Os depósitos de resíduos sólidos a céu aberto e o escoamento de esgotos in natura causam sérios problemas ambientais especialmente na micro causam sérios problemas ambientais especialmente na microbacia 03 (Crato, Juazeiro do Norte, Barbalha, Missão Velha e Caririáçu), onde se concentra mais da metade da população da sub-bacia do Salgado e também as indústrias. Nesses municípios, o aquífero Missão Velha se apresenta livre e vulnerável, sujeito a infiltração de contaminantes. Ressalta-se ainda que os rios e riachos são intermitentes e o processo de autodepuração dos materiais carregados para o vale no período chuvoso é mínimo, ou inexistente, dependendo da quantidade e do tipo de material.

Outro fator agravante é a retirada indiscriminada da mata ciliar que provoca o assoreamento dos riachos, rios e açudes, reduzindo o quantitativo de água ao longo dos vales. Ressalta-se, também, a ocupação desordenada das encostas da Chapada do Araripe, que causa impermeabilização dos terrenos e soterramento das nascentes. Tudo isso vem provocando o fenômeno da desertificação, que é a perda das características vitais do solo, e contribuindo para as enchentes especialmente na micro-bacia.

3.2 Poluentes relacionados a Serviços de Saúde

Há uma crescente preocupação na comunidade científica sobre os efeitos cumulativos da emissão de poluentes relacionados à atividade de produção de saúde, frente aos níveis de utilização de novas substâncias cada dia mais

acentuado. Segundo Reis Filho; Luvizotto-Santos *et al.* (2007) o termo “poluentes emergentes” não necessariamente refere-se às descobertas recentes do efeito deletério e acumulativo de determinados grupos de fármacos ou outras substâncias e subprodutos metabólicos, mas ao fato de ser ambientalmente relevante como grupo com propriedades peculiares, frutos de uma evolução do adensamento tecnológico e do consumo crescente de novas drogas e substâncias cujo efeito em longo prazo apresenta dano potencial. Portanto, alguns grupos de compostos que não são considerados relevantes para fins de controle no presente podem se mostrar altamente indesejáveis no futuro.

O interesse deste estudo encontra-se nas especificidades que alguns grupos de fármacos podem apresentar no lançamento dos efluentes de unidades hospitalares do município de Juazeiro do Norte. Os fármacos abrangem princípios ativos utilizados na formulação de medicamentos de aplicação em seres humanos tais como drogas quimioterápicas, antibióticos, antiinflamatórios não esteróides, agentes utilizados em diagnósticos (meios de contraste para raios-X), estimulantes etc. Os efeitos que estes lançamentos podem representar para o sistema da bacia do salgado ainda é bastante desconhecido, necessitando aprofundamento sobre as influências que os efluentes, especialmente das unidades hospitalares, podem exercer nas características desta bacia hidrográfica, cuja importância ressalta-se na formação histórica do Cariri Cearense.

3.3 Compostos farmacêuticos relevantes

A produção de fármacos aumentou rapidamente durante as últimas décadas, para serem usados na promoção da saúde de seres humanos. Após seu uso, grandes quantidades de produtos farmacêuticos podem ser lançadas no meio ambiente aquático, podendo ser detectados em águas residuárias e superficiais em concentrações variando de ng/L a mg/L. Adicionalmente, produtos farmacêuticos podem oferecer potenciais riscos para o ecossistema aquático, bem como desregulação endócrina, resistência microbológica por transformação da microflora local e outros efeitos colaterais graves, já que são originalmente fabricados para causarem efeitos biológicos específicos. Por estas razões, a poluição por compostos

farmacológicos se tornou um problema ambiental em todo o mundo (SIM; LEE *et al.*, 2010).

Atualmente, são registradas aproximadamente 100.000 substâncias químicas diferentes na União Europeia, das quais 30.000 são comercializadas em quantidades maiores que uma tonelada (BEAUSSE, 2004). Assim, com o constante progresso da medicina, novas drogas com novas substâncias ativas são disponibilizadas no mercado para o tratamento de comorbidades humanas. Os produtos farmacêuticos representam mais de 4.000 moléculas em 10.000 especialidades diferentes (BEAUSSE, 2004). Um dos medicamentos mais consumidos corresponde à classificação dos antimicrobianos, das mais diversas classes, com mais de 70 milhões de receitas anuais no mundo (MÉNDEZ-ARRIAGA; ESPLUGAS *et al.*, 2010).

3.4 Concentração de fármacos no Meio Ambiente

Fármacos podem ser definidos como substâncias químicas conhecidas, de estrutura química definida e usados para prevenir, diagnosticar e tratar doenças tanto na medicina humana como veterinária. São substâncias desenvolvidas para desempenhar um efeito biológico, com propriedades lipofílicas que os tornam capazes de passar por membranas e persistirem para não se tornarem inativos, antes de obter o efeito desejado (ALMEIDA; WEBER, 2005; FENT *et al.*, 2006).

De acordo com a literatura, Mulroy (2001), afirma que de 50% a 90% dos fármacos administrados são excretados na sua forma ativa ou metabólitos, e muitas vezes são lançados diretamente como descartes em águas superficiais. Esses fármacos e seus metabólitos se encontram nos ambientes hídricos na forma de uma mistura complexa chamada de múltiplos resíduos de fármacos, e são considerados poluentes emergentes/persistentes, que até recentemente não eram vistos como potencialmente tóxicos.

Os efeitos desses resíduos sobre o meio aquático são difíceis de serem diagnosticados. Por estarem presentes como componentes de um mistura complexa, em baixas concentrações e com uma entrada contínua no meio, podem, a

longo prazo, provocar efeitos adversos nos seres humanos bem como em organismos não alvos.

As baixas concentrações ambientais dos resíduos de fármacos e seus metabólitos, na faixa de concentração de ng L⁻¹ a µg L⁻¹, associadas às matrizes ambientais complexas, como sedimentos, lodos de esgoto e águas superficiais, necessitam que sejam desenvolvidas e validadas metodologias analíticas compatíveis. A estratégia utilizada para desenvolver os procedimentos analíticos para a determinação desses compostos tem sido facilitada pela aplicação de metodologias semelhantes à análise de resíduos de agrotóxicos, compreendendo etapas de extração e pré-concentração, eliminação de interferentes, detecção e quantificação dos analitos (SUCHARA, 2007).

Vários estudos têm despertado atenção do mundo em relação a presença de substâncias farmacêuticas presentes, com pequenas concentrações, em águas superficiais, efluentes de ETEs e até águas subterrâneas, como apresentado na Tabela 1. Destaca-se, nesta literatura, a variedade da especialidade de antimicrobianos encontradas em estudos na Alemanha, Estados Unidos da América, Brasil e Suécia. Destarte, pode-se conceber que a capacidade de resistência bacteriana possa ter origem distinta.

A primeira vertente suporta a ideia que microrganismos oriundos de efluentes hospitalares e sujeitos à uma concentração ampliada de antimicrobianos no loco hospitalar ultrapassem as barreiras de tratamento encontradas, sendo lançada nos corpos receptores e multiplicando se durante o percurso. Não obstante outra possibilidade se apresenta, a de que os resíduos metabolitos ou substância in natura (antimicrobianos), possam ultrapassar as barreiras de tratamento dos efluentes, precipitando-se e acumulando-se nos corpos receptores criando ali ambiente seletivo para microrganismos resistentes diversos.

Tabela 1 – Concentrações de especialidades farmacêuticas encontradas em meio aquático

ESPECIALIDADE FARMACÊUTICA	SUBSTÂNCIA	CONCENTRAÇÕES MÉDIAS	CONDIÇÕES	PAÍS	
ANTIBIÓTICOS	Ciprofloxacina	0,02 µg/L	Água natura	EUA	
	Clorotetraciclina	0,42 µg/L	Água natura	EUA	
	Eritromicina		0,1 µg/L	Água natura	EUA
			0,15 µg/L	Água superficial	Alemanha
			2,5 µg/L	Efluente de ETE	Alemanha
Lincomicina	0,06 µg/L	Água natura	EUA		

	Norfloxacina	0,12 µg/L	Água natura	EUA
	Oxitetraciclina	0,34 µg/L	Água natura	EUA
	Penicilina	1,8 a 5,9 ng/L	Água superficial	Alemanha
	Roxitrocina	0,05 µg/L	Água natura	EUA
		0,68 – 1,0 µg/L	Efluente de ETE	Alemanha
		0,56 µg/L	Água superficial	Alemanha
	Sulfametoxazol	30 a 85 ng/L	Água superficial	Alemanha
		300+ 12 - 1500+ 12 ng/L	Efluente de ETE	Alemanha
		0,006 – 0,15 µg/L	Água natura	EUA
		410 ng/L	Água de subsolo	Alemanha
		0,4 µg/L	Efluente de ETE	Alemanha
	Tetraciclina	0,03 µg/L	Água superficial	Alemanha
		0,11 µg/L	Água superficial	EUA
		1,2 a 4,2 µg/L	Água superficial	Alemanha
	Trimetoprim	1,013 – 0,15 µg/L	Água natura	EUA
		0,32 – 0,66 µg/L	Efluente de ETE	Alemanha
		2,5 µg/L	Efluente de ETE	Alemanha
		0,15 µg/L	Água superficial	Alemanha
	Tilosina	0,04 µg/L	Água natura	EUA
	Vancomicina	0,7 a 3,8 µg/L	Água superficial	Alemanha
ANTIINFLAMATÓRIOS	Ácido acetilsalicílico	0,22 µg/L	Efluente de ETE	Alemanha
	Diclofenaco	0,02 a 0,06 µg/L	Água superficial	Brasil
		0,81 µg/L	Efluente de ETE	Alemanha
		0,15 µg/L	Água superficial	Alemanha
		200 – 370 ng/L	Efluente de ETE	Suécia
		<1,12 ng/L	Água superficial	Suécia
		6,2 ng/L	Água superficial	Mar do Norte
	Indometacina	0,95 µg/L	Esgoto Doméstico	Brasil
		0,27 µg/L	Efluente de ETE	Alemanha
		0,17 µg/L	Água superficial	Alemanha
	Ibuprofeno	0,087 µg/L	Água superficial	Canadá
		0,07 µg/L	Água superficial	Alemanha
		0,37 µg/L	Efluente de ETE	Alemanha
		0,01 µg/L	Água superficial	Brasil
		1 – 3,3 µg/L	Esgoto Doméstico	Suécia
2 – 81 ng/L		Efluente de ETE	Suécia	
1,5 – 7,8 ng/L		Água superficial	Suécia	
Cetoprofeno	0,20 µg/L	Efluente de ETE	Alemanha	
MEIOS DE CONTRASTE	Iopamidol	4,3 + 0,9 µg/L	Esgoto Doméstico	Alemanha
		0,66 µg/L	Efluente de ETE	Alemanha
		0,49 µg/L	Água superficial	Alemanha
	Iopromida	7,5 + 1,5 µg/L	Esgoto Doméstico	Alemanha
		0,75 µg/L	Efluente de ETE	Alemanha
		0,10 µg/L	Água superficial	Alemanha
		1,6 µg/L	Água superficial	Alemanha
		1,6 + 0,4 µg/L	Esgoto Doméstico	Alemanha
	Iomeprol	0,37 µg/L	Efluente de ETE	Alemanha
		0,10 µg/L	Água superficial	Alemanha

Fonte: adaptado de STUMPF; TERNES *et al.* (1999); TERNES; STUMPF *et al.* (1999b); HEBERER (2002); CARBALLA *et al.* (2004); TERNES; KORMOS *et al.* (2009).

3.5 Possíveis fluxos de contaminação de efluentes

O caminho mais óbvio para a contaminação do meio ambiente por medicamentos é através da excreção na urina e fezes na forma inalterada, e chegam por meio de esgotos sanitários, assim como esgotos industriais ou laboratoriais, embora também outros mecanismos antrópicos podem ser assumidos (SANTOS *et al.*, 2010).

Assim podem ocorrer por várias formas. Metabolismo pós-consumo, já que muitas drogas são metabolizadas, sua bioconversão em um ou mais metabólitos pode ocorrer durante qualquer uma das fases de formação do metabólito tais como: oxidação, redução, hidrólise ou conjugação. Compostos de diagnóstico, tais como meios de contraste e antimicrobianos são diretamente descartados em suas formas nativas ou originais.

A maioria dos produtos farmacêuticos se encontra na formulação de uma série de medicamentos, como os quimioterápicos antimicrobianos (antibióticos), analgésicos, anti-inflamatórios, reguladores lipídicos, antiepilépticos e contraceptivos orais que, após serem administrados, são excretados pelo organismo (GHISELLI, 2006).

A partir das diferentes rotas de contaminação ambiental, podem ser encontrados em concentrações em níveis de traços em amostras de esgotos sanitários e industriais, e também nas águas superficiais localizadas a jusante de ETEs. Vários outros analgésicos, como, 4-aminoantipirina, aminofenazona, codeína, fenoprofeno, hidrocodona, indometacina, cetoprofeno, ácido mefenâmico, naproxeno, fenazona e propifenazona, também foram detectados em esgotos e corpos receptores (TERNES, 1998; STUMPF; TERNES *et al.*, 1999; HEBERER, 2002; CARBALLA *et al.*, 2004). Na Alemanha, os compostos diclofenaco, ibuprofeno e os resíduos de fenazona foram detectados em concentrações em níveis de traços em algumas amostras de água potável (TERNES *et al.*, 1999b).

Em 1997, antilipêmicos, anti-inflamatórios e alguns metabólitos foram detectados em esgotos sanitários bruto e tratado e em rios no estado do Rio de Janeiro, por Stumpf *et al.* (1999). A concentração média da maioria dos fármacos investigados nos esgotos tratados esteve na faixa de 0,1 a 1,0 µg/L. Nos rios, as

concentrações médias situaram-se entre 0,02 e 0,04 µg/L, como consequência da remoção incompleta dos fármacos durante sua passagem pela ETE e pelo descarte de esgoto in natura.

Foi relatada a ocorrência de sulfametoxazol (até 410 ng/L) em amostras de águas subterrâneas em Baden-Württemberg, na Alemanha. Sulfametoxazol e sulfametazina também foram detectados em baixas concentrações em algumas amostras de águas subterrâneas na Alemanha e nos EUA (HEBERER, 2002).

No Brasil, na cidade de Araraquara, no estado de São Paulo, Peron (2007) detectou em amostras de esgoto sanitário tratado, em diferentes períodos do ano, a presença de diclofenaco em concentrações variando de 2,12 a 22 µg/L. Na cidade de Santa Maria, localizada no estado do Rio Grande do Sul, Brenner (2009) constatou concentrações de sulfametoxazol e de trimetropina em efluente hospitalar na faixa de 12,5 a 37,3 e 3,65 a 11,30 µg/L, respectivamente.

3.6 Efeitos indesejáveis ao Meio Ambiente

O recente interesse do público em relação à presença de produtos farmacêuticos poluentes na água tem levantado questões importantes, como o impacto ambiental desconhecido e possíveis danos à flora e à fauna presentes em sistemas aquáticos (CARBALLA *et al.*, 2004). Dados conclusivos revelam que alguns fármacos promovem efeitos tóxicos adversos em organismos vivos, mesmo em baixas concentrações (ANDREOZZI; CAPRIO *et al.*, 2003). Portanto, existe um consenso na comunidade científica da ampla possibilidade de efeitos adversos que podem surgir à saúde humana pela presença de produtos farmacêuticos na água (SANTOS *et al.*, 2010).

Vários e quase insignificantes efeitos são notados a partir de exposição contínua a concentrações subterapêuticas de drogas durante o ciclo de vida de vertebrados aquáticos e invertebrados. Entretanto, tais efeitos se acumulam lentamente e se manifestam em uma condição final irreversível, que só é frequentemente notada depois de várias gerações futuras, assim afetando a sustentabilidade populacional dos organismos aquáticos (SANTOS *et al.*, 2010). De

acordo com Sanderson *et al.* (2004), fármacos são fabricados com a intenção de causar um efeito biológico, portanto, muitas vezes eles têm tipos semelhantes de comportamento físico-químico que são prejudiciais e característicos dos xenobióticos, além de serem relativamente persistentes, pois são produzidos para serem ativos até alcançarem o seu efeito terapêutico.

Um ponto importante acerca da exposição ambiental por fármacos é que estes são idealmente planejados para que tenham boa estabilidade ou meia-vida prolongada. Tal fato, somado a outras propriedades físico-químicas, conferem a este grupo elevada tendência a bioacumulação. Um percentual de 30% dos fármacos desenvolvidos é lipofílico (hidrossolubilidade < 10%), sedimentando-se em ambientes aquáticos ou transferindo-se para a fase biótica (GIL; MATHIAS, 2005).

Entre os impactos ambientais mais gritantes associados a resíduos químicos farmacêuticos, pode-se destacar a genotoxicidade, ou seja, quando causam alterações genéticas. Assim, agentes antimicrobianos como penicilinas, estreptomicina, furazolidonas, ou antiparasitários como Ivermectina, podem, em um primeiro momento, interferir diretamente no ciclo biológico por inibição do crescimento e, em um segundo momento, exercer efeitos genotóxicos (GIL; MATHIAS, 2005). Eles podem ainda promover o aumento da resistência das bactérias por antibióticos, surgindo novas bactérias multirresistentes.

A ocorrência de fármacos residuais no meio ambiente pode apresentar efeitos adversos em organismos aquáticos e terrestres. O efeito pode ser em qualquer nível da hierarquia biológica: célula; órgãos; organismo; população; ecossistema, alguns desses efeitos podem ser observados em concentrações na ordem de ng L⁻¹. Pouco é conhecido sobre o destino e o comportamento dessas substâncias no ambiente aquático, assim como não está claro quais organismos são afetados e em que grau (BILA; DEZOTTI, 2003).

Os antibióticos têm diferentes efeitos sobre o meio ambiente, e um deles é a contribuição no desenvolvimento de bactérias resistentes, assunto que tem sido largamente discutido. Há indícios de que o desenvolvimento de resistência antibiótica é favorecido por baixas concentrações (BILA; DEZOTTI, 2003; UEDA *et al.*, 2009).

Atualmente, dois tópicos sobre o efeito desses fármacos no meio ambiente

são os mais discutidos. O desenvolvimento de resistência bacteriana aos antibióticos e avaliações de perturbações no sistema endócrino por substâncias como estrogênios. Outros efeitos possíveis têm sido muito discutidos (UEDA *et al.*, 2009). A conscientização e a responsabilidade quanto ao destino dos medicamentos utilizados pela população estão cada vez mais sendo abordados. Recentemente novas regulamentações para o gerenciamento dos resíduos de medicamentos foram à consulta pública e entraram em vigor (ANVISA, 2009).

3.7 Efeitos indesejáveis ao ser humano

A literatura relata como principal efeito indesejável de micropoluentes provenientes de fármacos e dos seus subprodutos, o que se conhece por desreguladores endócrinos. Os desreguladores endócrinos (DE) são substâncias químicas que podem interferir no funcionamento natural do sistema endócrino de espécies animais, incluindo os seres humanos. Existem outras denominações para o termo como: interferentes endócrinos, perturbadores endócrinos, disruptivos ou disruptores endócrinos, estrogênios ambientais, dentre outras (BIRKETT, 2003; BILA; DEZOTTI, 2007; GHISELLI, 2007; WRITER, 2010).

De acordo com Ghiselli e Jardim (2007c), um DE pode ser definido com base nos seus efeitos, ou seja, trata-se de uma substância química que, mesmo presente em concentração extremamente baixa, é capaz de interferir no funcionamento natural do sistema endócrino, causando câncer e prejudicando o sistema reprodutivo. Os DEs têm a capacidade de imitar e/ou contrariar o efeito dos hormônios endógenos e desregular a síntese e o metabolismo dos mesmos, assim como alterar a síntese dos receptores hormonais.

Concentrações extremamente baixas de um determinado hormônio geram um efeito, produzindo uma resposta natural. Entretanto, nossos receptores hormonais também podem se ligar a outros compostos químicos, explicando o porquê de determinados DE's presentes no organismo, mesmo em baixíssimas concentrações, serem capazes de gerar um efeito, provocando, conseqüentemente, uma resposta. A alteração no sistema endócrino ocorre quando o DE interage com os receptores hormonais, modificando a sua resposta natural, e para isso dois

processos distintos podem ser desencadeados.

O DE pode se ligar ao receptor hormonal e produzir uma resposta, atuando então como um mimetizador, ou seja, imitando a ação de um determinado hormônio, processo este denominado de efeito agonista. Se o DE se ligar ao receptor, mas nenhuma resposta for produzida, ele estará agindo como um bloqueador, ou seja, estará impedindo a interação entre um hormônio natural e o seu respectivo receptor. Este processo é denominado de efeito antagonista (GHISELLI, 2006).

Segundo Reys (2001), os DE's podem ser classificados, em relação ao modo de ação no organismo, em: Agonistas: imitam os efeitos dos hormônios naturais, ocupando os receptores hormonais; Antagonistas: bloqueiam os receptores hormonais naturais; Estimuladores: estimulam a formação de receptores hormonais nas células; Depletors hormonais: aceleram a degradação e eliminação dos hormônios naturais; Inibidores enzimáticos: interferem com as enzimas que metabolizam os hormônios naturais; Destruidores hormonais: reagem direta ou indiretamente, com um hormônio natural, modificando a sua estrutura ou influenciando o ritmo da síntese de hormônios naturais.

Porém, há outro risco mais imediato e relevante que representa um desafio para o equilíbrio entre as comorbidades humanas e a capacidade das tecnologias em saúde de debelá-las. Trata-se da criação de fortes ambientes seletivos bacterianos, criando o que comumente conhecemos por bactérias multi ou pan resistentes, cada dia mais difíceis de combatê-las. Tal evento ganhou atenção diferenciada neste estudo por sua significância imediata e influência no perfil epidemiológico da sociedade, ou seja, nas relações entre o ambiente e as formas de adoecimento da comunidade local.

3.8 Aspectos microbiológicos

Antibióticos e bactérias resistentes são descartados em grandes quantidades no ambiente como resultado do aumento e frequente uso indiscriminado de antibióticos na prática médica. As águas dos rios são os principais receptores desses poluentes, uma vez que recebem os esgotos urbano, industrial e

hospitalar. Os rios são considerados uma das principais fontes de água, direta ou indiretamente, para consumo humano e animal, portanto, esta poluição pode contribuir para a manutenção e até disseminação da resistência bacteriana.

O esgoto hospitalar, especificamente, pode liberar uma variedade de substâncias além de antibióticos, tais como fármacos, desinfetantes, anestésicos, metais pesados e drogas não metabolizadas por pacientes. A ocorrência de ambientes fortemente seletivos para os microrganismos recuperados de efluentes hospitalares, gera um aumento da frequência de genes de resistência bacteriana.

Estudos têm demonstrado que efluentes hospitalares apresentam níveis mais elevados de bactérias entéricas resistentes a antimicrobianos do que efluentes derivados de outras fontes e, que a concentração de antimicrobianos na água que recebe o esgoto hospitalar também é superior, criando um ambiente com forte pressão seletiva (LINTON, 1974). Além disso, as precárias condições de saneamento básico e a falta de tratamento dos efluentes hospitalares podem estabelecer rotas de disseminação de bactérias multirresistentes.

O surgimento da resistência dos microrganismos aos antimicrobianos não é mais considerado um evento recente no meio científico. No entanto, a proporção do fenômeno tornou-se uma preocupação na saúde pública mundial ao passo que a resistência às drogas se acumula de forma acelerada ao longo do espaço e do tempo (CHOFFNES; RELMAN; MACK, 2010).

Esse fenômeno pode ser considerado como uma resposta evolutiva dos microrganismos à presença dos agentes antimicrobianos no ambiente (WRIGHT, 2007; MARTÍNEZ; BAQUERO, 2014). Vários fatores podem estar envolvidos com o surgimento da resistência, como o uso inadequado dessas drogas, por exemplo, e os problemas em decorrência de infecções causadas por cepas resistentes vêm se agravando a cada ano (DUPONT; STEELE, 1987; TEUBER, 2001; JACOBY, 2005; OBATA, 2010; WHO, 2013).

No início da era antibiótica, era possível a escolha de uma droga entre as várias disponíveis para o tratamento de uma única infecção, quando a resistência a um determinado agente antimicrobiano era detectada. Entretanto, nos últimos anos, ocorreu uma aceleração do surgimento de bactérias multirresistentes que não foi acompanhada pela indústria farmacêutica, dificultando o controle e o tratamento de

diversas infecções, especialmente as de origem hospitalar (SHEA, 2003; FERNANDES, 2006).

A resistência bacteriana pode ser definida com base em dois critérios: microbiológico (resistência *in vitro*) e clínico (resistência *in vivo*). De acordo com a definição microbiológica, uma cepa é considerada resistente quando consegue crescer numa concentração de um antimicrobiano acima daquela suportada por outras cepas filogeneticamente relacionadas. Já no caso da definição clínica, uma cepa é resistente quando sobrevive a uma terapia antimicrobiana que normalmente é utilizada e debela o processo infeccioso.

Independentemente da definição utilizada trata-se de um complexo mecanismo que envolve uma variedade de agentes antimicrobianos, espécies de bactérias, genes de resistência e mecanismos de resistência (AARESTRUP, 2005a). Essa resistência pode ocorrer por mutações (deleções, inserções ou mutações pontuais) ou por transferência horizontal de genes de resistência localizados em vários tipos de elementos genéticos móveis ou não (NORMARK, 2002; KAPIL, 2005; PITONDO-SILVA *et al.*, 2014).

As mutações são fenômenos espontâneos possíveis de ocorrer no momento da divisão celular, mas que podem ser provocadas por determinados agentes denominados mutagênicos (DAVIES, 2010). A transferência horizontal de genes pode ocorrer através de bacteriófagos (transdução), plasmídeos (conjugação) e inserção direta de DNA bacteriano de bactérias lisadas no ambiente (transformação) (ZHANG; FANG, 2009).

A transdução é um mecanismo restrito a bactérias da mesma espécie e consiste na transferência de material genético de uma bactéria a outra através de um bacteriófago, um vírus que se utiliza do DNA bacteriano e da aparelhagem celular para se replicar, que durante esse evento pode incorporar ao seu genoma fragmentos do DNA, cromossômico ou plasmidial, da bactéria parasitada que contenha genes de resistência e, após isso, ao infectar uma nova bactéria, o vírus pode carrear os genes da célula doadora que codificam mecanismos de resistência (TAVARES, 2000; FINLEY *et al.*, 2013).

A resistência adquirida por conjugação ocorre quando há o contato físico entre duas bactérias de uma mesma espécie ou de espécies completamente

distintas através das fímbrias sexuais (*pili* sexuais) ou diretamente pelo contato célula a célula (MERLIN *et al.*, 2011; GONZALEZ-CANDELAS *et al.*, 2011). Segundo Caumo *et al.* (2010), esse processo de transferência de resistência é o mais importante do ponto de vista clínico, pois a seleção em ambientes, como hospitais, por exemplo, faz com que algumas espécies adquiram resistência e logo transmitam a outras espécies ou outros gêneros, fazendo uso desse mecanismo.

A transformação ocorre quando uma bactéria capta ou absorve um fragmento do cromossomo ou plasmídeo que se encontra no meio ambiente, proveniente de outra bactéria doadora que sofreu uma lise celular e teve o seu DNA liberado no meio (BAQUERO; BLÁSQUEZ, 1997; TAVARES, 2000; GONZALEZ-CANDELAS *et al.*, 2011).

Pode acontecer, também, a aquisição de genes de resistência localizados em elementos móveis, como os transposons. O processo de transposição acontece quando há uma transferência de genes entre estruturas genéticas da bactéria, seja cromossomo ou plasmídeo. O transposon é um fragmento pequeno de DNA que, ao contrário dos plasmídeos, não se multiplicam independentemente. Eles podem se inserir no DNA receptor ou plasmidial e se replicar junto com ele (TAVARES, 2000; GONZALEZ-CANDELAS *et al.*, 2011; FINLEY *et al.*, 2013).

A resistência bacteriana pode ser dividida em natural (ou intrínseca) e adquirida (ou extrínseca). No primeiro caso, todos os exemplares de uma mesma espécie bacteriana possuem, em seu genoma, genes que conferem uma característica de resistência a um determinado agente antimicrobiano, e no segundo caso, observam-se cepas sensíveis e resistentes a um determinado antimicrobiano numa mesma espécie (GONZALEZ-CANDELAS *et al.*, 2011).

Em relação à aquisição da resistência, podemos classificá-la em exógena, quando há a aquisição de uma informação genética externa, e/ou endógena, num caso de uma mutação, por exemplo (AARESTRUP, 2005b). A resistência ainda pode ser classificada como simples, múltipla ou cruzada. Chamamos de resistência simples quando o germe é resistente a uma só droga; resistência múltipla quando é resistente simultaneamente a duas ou mais e resistência cruzada quando o mecanismo bioquímico de resistência a uma droga é o mesmo para outras (ROSENGREN *et al.*, 2007).

São descritos na literatura, seis mecanismos bioquímicos utilizados pelas

bactérias para inativar os antimicrobianos: inativação por enzimas, bombas de efluxo, alteração do receptor da droga, alteração da permeabilidade bacteriana a droga, alteração do sistema de transporte na célula e síntese de vias metabólicas alternativas.

3.9 Características de efluentes hospitalares

De modo geral os efluentes de qualquer natureza apresentam em sua composição variadas quantidades de matérias orgânicas, microrganismos patogênicos e uma considerável carga de substâncias químicas tóxicas ou não, de tal sorte que quando não tratadas adequadamente lançam no corpo receptor poluentes à saúde e ao meio ambiente. Este estudo, no entanto, guarda particular interesse nas características de efluentes hospitalares, unidades de saúde que oferecem tratamento às comorbidades mais graves que acometem a população adscrita de uma região quando comparadas a outros níveis da assistência (básica ou de média complexidade).

Conforme texto da CONAMA (2009), em sua câmara técnica de controle e qualidade ambiental, em proposta de revisão da RDC 357/05 do Subgrupo Lançamento de Efluentes de Serviços de Saúde – LESS, afirma que o efluente final lançado por um serviço de saúde sendo a soma do descarte de cada área específica que pode vir a compor este tipo de estabelecimento, tais como: cozinha, lavanderia, centro de material esterilizado (CME), ambulatórios, áreas de internação, centros cirúrgicos, caldeiras, laboratórios de análises clínicas e anatomopatológicas, serviços de diálise, lanchonetes e banheiros, além das áreas comuns, gerados pela limpeza de superfícies e pisos, e pelos banheiros (excretas dos pacientes, funcionários e visitantes). Efluentes líquidos hospitalares representam, com igual proporcionalidade, risco para a saúde pública e para o meio ambiente que esgotos sanitários domésticos, levando-se em conta os seguintes aspectos:

- Pessoas com doenças infecto-contagiosas, assintomáticas, ou portadoras de patologias tais como tuberculose, hepatites e AIDS, cuja maior parte dos pacientes está fora dos hospitais, já que a indicação médica é de que se tratem em seus domicílios, expõem organismos patogênicos na rede coletora

de esgoto sanitário doméstico;

- Nos serviços de saúde há a adoção de medidas de higiene e assepsia específicas na rotina, com a utilização de variados produtos químicos, que, quando misturados ao efluente final, dificultam a condição do meio para a persistência e para a reprodução de micro-organismos, dentre os quais os patogênicos;
- A maior parte das pessoas que utilizam medicamentos está nos domicílios. A venda de medicamentos para a rede de serviços de saúde representa menos de 10% do valor gasto com medicamentos no Brasil (FEBRAFARMA, 2007), enquanto varejo, farmácias e drogarias representam o restante do consumo. Boa parte dos medicamentos são dispensados por farmácias/dispensários de medicamentos ambulatoriais de serviços de saúde (programas de distribuição gratuita de medicamentos para doenças como AIDS, tuberculose, hanseníase, diabetes, hipertensão) para uso domiciliar pelos pacientes;
- A tendência atual é de que o paciente permaneça o menor tempo possível no ambiente hospitalar, sendo o tratamento continuado nos domicílios;
- Esgotos domésticos também contêm outros produtos químicos, tais como os utilizados em produtos de limpeza e em cosméticos, além dos medicamentos consumidos nos domicílios.

No entanto, precisa-se considerar que os efluentes hospitalares são ambientes peculiares com características diferentes, com microbiota mais diversificada e uma gama de substâncias químicas em quantidade e variedade mais abundante, criando assim um verdadeiro laboratório químico e microbiológico propiciando um ambiente com forte tensão seletiva para microrganismos multiresistentes e, como não fica difícil propor, contribuindo em maior escala de proporcionalidade com o acúmulo de fármacos no ambiente, seja na água a partir de drenagem dos efluentes, seja no solo pela decantação dos resíduos farmacológicos precipitados.

Não obstante as preocupações incipientes dos legisladores sobre a matéria, fato é que as unidades hospitalares manipulam substâncias sobre apresentações e concentrações próprias e diversas das encontradas na rede farmacêutica do público em geral. Algumas destas especialidades farmacológicas são normatizadas por

legislação específica, cuja venda, distribuição e controle encontram-se de forma especialmente rigorosa pelo seu caráter de potencialidade perigosa ou simplesmente por ter concentrações que inviabilizem sua administração sem a supervisão de profissional capacitado. Destarte revela-se uma ideia de que as atividades exercidas em uma unidade hospitalar pode gerar um efluente diferenciado sendo passível de uma análise mais pormenorizada.

Há um recente interesse científico em relação à presença de produtos farmacêuticos poluentes na água que tem levantado questões importantes, como o impacto ambiental desconhecido e possíveis danos à flora e à fauna presentes em sistemas aquáticos (CARBALLA *et al.*, 2004). Dados conclusivos revelam que alguns fármacos promovem efeitos tóxicos adversos em organismos vivos, mesmo em baixas concentrações (ANDREOZZI *et al.*, 2003). Portanto, existe um consenso na comunidade científica da ampla possibilidade de efeitos adversos que podem surgir à saúde humana pela presença de produtos farmacêuticos na água (SANTOS *et al.*, 2010).

Os problemas associados aos líquidos residuais gerados em centros de saúde tem sido motivo de preocupação internacional devido a um grande potencial de propagação de enfermidades e aos riscos ambientais da ausência de tratamentos adequados. Estes problemas transcendem o campo técnico-sanitário e envolvem aspectos sociais, políticos e ambientais, entre outros (LA ROSA, 2000).

A composição das águas residuais procedentes de hospitais apresenta uma grande diversidade de substâncias químicas e materiais biológicos eliminados através da rede cloacal (PAZ *et al.*, 2004). Embora, a existência, ou não, de riscos para a saúde a ao meio ambiente seja uma controvérsia entre diversos autores, poucos são os trabalhos que efetivamente avaliam a composição destes efluentes (SILVEIRA, 2004).

Machado- Homem (1986) levanta a questão de que os efluentes hospitalares seriam possíveis disseminadores de microrganismos patogênicos, além de veicular grandes concentrações de antibióticos e demais medicamentos via excreta de pacientes. Leprat (1999), na avaliação de efluentes do Complexo Universitário Hospitalar de Limoges, observou que a contagem de microrganismos deste efluente é menos do que a observada em esgotos domésticos. Esta redução foi atribuída às grandes concentrações de substâncias cloradas, metais pesados, além de outras

propriedades tóxicas e bactericidas. No entanto, observa que os microrganismos presentes são, em geral, multirresistentes, provavelmente em função adaptativa destes ao ambiente onde se encontram. Estes organismos podem se constituir em vetores de risco à saúde pública.

Estão incluídos nestes efluentes a água de lavagem de materiais contaminados, os dejetos de limpeza de superfícies e pisos misturados a soluções desinfetantes, a água da lavanderia, as águas das caldeiras, os resíduos de procedimentos do centro cirúrgico, dos ambulatórios, do laboratório de análises clínicas e anatomopatológico. Estes dois últimos, devido a grande quantidade de substâncias reagentes empregadas, apresentam quantidades consideráveis de fenóis, ácidos e produtos enzimáticos produzidos nas reações bioquímicas.

Alguns resíduos farmacêuticos gerados nas unidades hospitalares contêm substâncias biologicamente ativas. Estas podem provocar modificações no meio ambiente, mesmo quando presentes em concentrações mínimas. Antibióticos, por exemplo, podem induzir ao fenômeno de seleção de bactérias resistentes. Alguns despejos podem conter derivados clorados, fenólicos e sintéticos, muitas vezes utilizados na lavagem e desinfecção das unidades hospitalares (SILVEIRA, 2004). Uma considerável quantidade de substâncias genotóxicas é liberada através de efluentes hospitalares, entre as quais estão: as drogas antineoplásticas, consideradas de risco para o homem e meio ambiente (GIULIANI *et al.*, 1996).

Os impactos que esses resíduos podem causar no meio ambiente, dependem basicamente da forma como os mesmos são gerenciados. Efluentes líquidos contaminados de hospitais não tratados devidamente, lançados in natura no ambiente provocam diversas doenças (AUGUSTINHO; FERREIRA, 2004).

As características de cada atividade desenvolvida dentro de uma unidade de saúde gera resíduos com qualidades distintas, como demonstrado na Tabela 2 abaixo, cada serviço especializado está relacionado com um contaminante hídrico peculiar. Somente um efetivo monitoramento pode gerar informações úteis sobre a qualidade da água, tornando-se foco principal de planejamento estratégico e de gerenciamento dos recursos hídricos e mitigação de riscos à saúde pública (CUNHA *et al.*, 2001).

Tabela 2 – Contaminantes relacionados aos serviços de saúde

SERVIÇO	DESCRIÇÃO DA ATIVIDADE	CONTAMINANTES ASSOCIADOS
CENTRO CIRÚRGICO/ AMBULATORIAL/OBSTÉTRICO/ PRONTO-SOCORRO/ UTI PEDIÁTRICA E ADULTA	Atendimento emergencial, que leve em consideração possíveis hemorragias.	Carga orgânica (sangue). Resíduos de tecidos humanos, patogênicos, antibióticos, analgésicos, anestésicos (diazepam, lexotan, xilocaína, antitérmicos).
HEMODIÁLISE	Tratamento que consiste na remoção do líquido e substâncias tóxicas do sangue como se fosse um rim artificial. É o processo de filtragem e depuração de substâncias indesejáveis do sangue como creatinina e a ureia.	DIALISATO (Potássio, cloro, magnésio, sódio, cálcio, acetato, bicarbonato, dextrose, dióxido de carbono), creatinina, ureia (contidas na água contaminada).
LABORATÓRIO DE ANÁLISES CLÍNICAS	Responsável pelos exames de sangue, urina e fezes do hospital, para de tecção e análise de doenças.	Sangue e outros resíduos orgânicos humanos, patogênicos, elementos químicos para identificação de patógenos contraste, anestésicos, meios de culturas de bactérias, vacinas de microrganismos vivos ou atenuados.
MEDICINA NUCLEAR/RADIOLOGIA	Especialidade médica que se ocupa das técnicas de imagem, diagnóstico e terapêutica utilizando partículas ou núclídeos radioativos.	Fótons gerados por baixos níveis de raio-X, radiofármacos (Tecnécio-99-metaestável, Iodo-123 ou Iodo-131, Tálcio-201, Gálio-67, Índio-111, Xénon-133 e Cripiton-81-m, glicose marcada com Flúor-18).
ONCOLOGIA (Quimioterapia)	Tratamento de doenças por substâncias químicas que afetam o funcionamento celular.	Agentes alquilantes (metaretamina, ciclofosfamida, Ifosfamida, Melfalam, Cloranbucil, Etileniminas e metilmelaminas, Alquilsulfonatos, nitrosuréias, triazenos, complexos de platina), antimetabólitos, inibidores mitóticos, antibióticos antitumorais, inibidores da topoisomerase (Irinotecan, Amsacrina, Etoposida), hormônios, anticorpos monoclonais (Trastuzumab, Cetuximab, Rituximab).

CENTRO DE PATOLOGIAS	Tratamento de doenças infecto contagiosas que podem oferecer risco de morte.	Agentes patológicos e drogas para tratamento dos mesmos (antibióticos) e tratamento de dor e febre (anestésicos e antitérmicos), excretadas pelas fezes e urina do paciente.
UNIDADE PSIQUIÁTRICA	Tratamento de doenças psicológicas à base de remédio.	Drogas; calmantes e antidepressivos (carbonato de lítio).
RADIOGRAFIA	Exames que se utilizam de raio-X, com revelação não digital.	Cristais de haleto de prata, ou seja, cristais de brometo e iodeto de prata, solventes (água que dissolve e ioniza as substâncias químicas do revelador), agentes reveladores (Metol, hidroquinona- converte os grãos expostos de haleto de prata em prata metálica), aceleradores ou ativadores (carbonato de potássio ou sódio, e hidróxido de sódio e hidróxido de potássio), preservativos, retardadores (sulfito de sódio).
LAVANDERIA	Responsável pela lavagem de lençóis e aventais.	Detergentes e resíduos hospitalares contaminados.
COZINHA PARA OS INTERNOS	Responsável pela alimentação dos internos.	Resíduos alimentares da área de isolamento podem conter patogênicos.

Fonte: Adaptado de AKUTSU; HAMADA (1993); PISTÓIA *et al.* (2004).

Torna-se relevante também a comparação da proporcionalidade de contribuição em volume representada pela vazão de efluentes da rede hospitalar adscrita em uma região. Considerando que o consumo de água nos hospitais varia entre 400 e 1200 litros/dia por leito, segundo Gautama *et al.* (2007), os hospitais

contribuem para a geração de grandes volumes de efluentes. De acordo com o CNES, a cidade de Juazeiro do Norte possui 781 leitos. Através destes dados pode-se estimar que o volume de efluente gerado e enviado para o Rio Batateira pode variar entre 950 m³/dia e 1100 m³/dia.

3.10 Tratamento de efluentes hospitalares

A remoção dos poluentes no tratamento de efluentes hospitalares deve ser realizado de forma a adequar o lançamento a uma qualidade desejada ou ao padrão de qualidade vigente está associada aos conceitos de nível de tratamento e eficiência de tratamento. Os níveis de tratamento podem ser classificados como:

- **Tratamento preliminar:** consiste na remoção dos sólidos grosseiros em suspensão (materiais de maiores dimensões e areia). Predominam neste tipo de tratamento mecanismos físicos de remoção dos poluentes, e normalmente é efetuado com gradeamento;
- **Tratamento primário:** caracterizado pela remoção de sólidos sedimentáveis em suspensão e parte da matéria orgânica (componente dos sólidos em suspensão sedimentáveis). Também predomina neste tratamento os mecanismos físicos de remoção de poluentes;
- **Tratamento secundário:** consiste na remoção da matéria orgânica em suspensão fina, não removida no tratamento primário, da matéria orgânica na forma de sólidos dissolvidos e eventualmente nutrientes (nitrogênio e fósforo). Predominam no tratamento secundário os mecanismos biológicos de remoção de poluentes;
- **Tratamento terciário:** caracterizado pela remoção de poluentes específicos (usualmente tóxicos ou compostos não biodegradáveis), ou ainda a remoção complementar de poluentes não suficientemente removidos no tratamento secundário (JORDÃO; PESSOA, 2005). Em geral, para efluentes de hospitais, é necessário o tratamento terciário, pois este possui carga microbiana alta.

4 PRÉ-ANÁLISE

4.1 Caracterização sistema de esgotamento sanitário de efluentes hospitalares de Juazeiro do Norte

Juazeiro do Norte está localizado na região sul do estado do Ceará, ocupa uma área de 248 km² com 249.939 habitantes, distribuídos em 69.271 domicílios no município, segundo o Instituto de Pesquisa e Estratégia Econômica do Ceará (IPECE, 2011). Na pesquisa divulgada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, o município de Juazeiro do Norte apresentou uma cobertura de rede de esgotamento sanitário de 47.2% de domicílios com esgotamento sanitário adequado e 11.6% de domicílios urbanos em vias públicas com urbanização adequada (presença de bueiro, calçada, pavimentação e meio-fio).

Quando comparado com os outros municípios do estado, fica na posição 14 de 184, Já quando comparado a outras cidades do Brasil, sua posição é 2360 de 5570. E de acordo com a Companhia de Água e Esgoto do Ceará (CAGECE), órgão responsável pela estrutura de esgotamento sanitário do município Juazeiro do Norte/CE, o sistema de coleta, tratamento e disposição final dos efluentes líquidos das unidades hospitalares alvo deste estudo seguem a sequência, a unidade A dispõe de tratamento de efluentes no modelo de reator UASB (Figura 2) reator anaeróbico de fluxo ascendente utilizado em processos primários para a estabilização da matéria orgânica.

O princípio fundamental do processo de tratamento é a formação de uma biomassa com atividade microbiológica, permitindo bom rendimento nos processos de estabilização, considerando os limites para as reações anaeróbicas, um tempo de detenção hidráulica relativamente considerável, e assim o líquido deve ser dirigido para o tratamento complementar, no caso da unidade A é realizada a cloração semanal, onde há uma continuação dos processos de oxidação da matéria orgânica presente nestes líquidos.

O processo descrito apresenta um grau satisfatório de estabilização do efluente, e sua eficiência no tratamento não é limitada pela transferência de oxigênio, seu baixo custo de implantação o torna atrativo pela pouca demanda por área ocupada e baixo consumo de energia, além da tolerância a elevadas cargas

orgânicas.

Porém esta modalidade de tratamento de efluentes apresenta baixa remoção de nitrogênio, fosforo e patógenos, e exige a necessidade de um pós-tratamento, o que não foi percebido na unidade A de forma contínua, assim como a temperatura média do efluente por este processo pode atingir níveis relativamente altos 30° a 35°, bem próximos do limite legal de 40° além de grande oscilação no PH, exigindo controle mais rigoroso nestes quesitos. Esta modalidade exige maior tempo de detenção hidráulica, e apresenta forte possibilidade de geração de maus odores.

Quanto as unidade B e C os efluentes contam por sistema de fossa ligados a rede coletora de esgoto, não sendo informado pelos responsáveis pela estrutura das unidades se passam por algum tratamento específico anterior ao lançamento.

Figura 2 – Reator UASB de uma unidade hospital de Juazeiro do Norte



Fonte: pesquisa direta, 2018.

A rede coletora de esgoto que serve as unidades estudadas, segundo informação técnica da CAGECE – Juazeiro do Norte tem como destino final a lagoa de estabilização do município sistema ETE Malva (Figura 3).

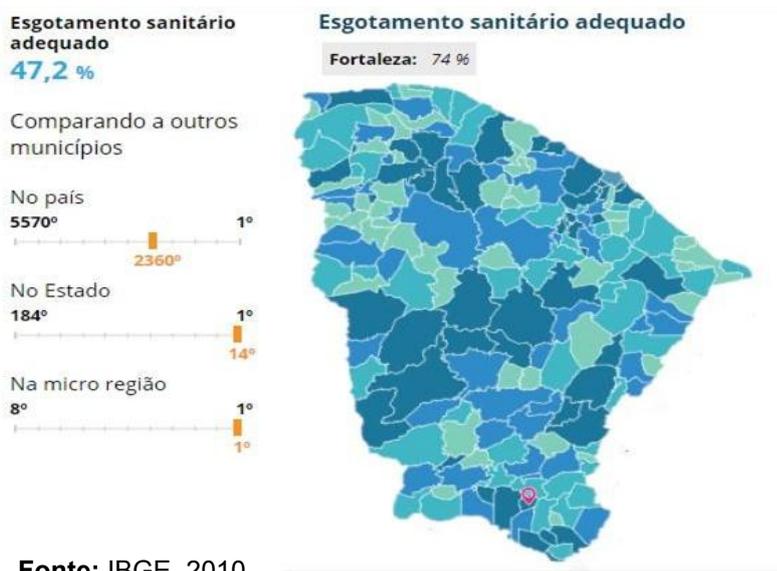
Figura 3 – Lagoa de estabilização do sistema ETE Malva – Juazeiro do Norte



Fonte: pesquisa direta, 2018.

As lagoas de estabilização de processos aeróbios processadora dos efluentes em estudo estão localizadas na Estação de Tratamento de Esgoto, denominada ETE Malvas, no Município de Juazeiro do Norte, sul do estado do Ceará ($7^{\circ}13'08''S$ e $39^{\circ}19'12''W$) na região do semiárido nordestino brasileiro, resultando em três lagoas (duas facultativas e uma de maturação), as quais estão dispostas de acordo com o sistema australiano de tratamento de esgotos (pós lagoas anaeróbias), com o rio que corta o município, o rio Batateira, como receptor final do efluente tratado .

Figura 4 – Cobertura de rede de esgotamento sanitário no município de Juazeiro do Norte e ranqueamento em relação ao Estado e ao País



A construção do sistema atual de coleta e tratamento de efluentes no município de Juazeiro do Norte colocou este município em 14^o colocado dentro do Estado do Ceará em termos de oferta de cobertura (Figura 4).

4.2 Caracterização da rede hospitalar de Juazeiro do Norte

4.2.1 Sujeitos do estudo: identificação e classificação das instituições hospitalares pelo porte

A natureza jurídica de uma instituição hospitalar define especificidades referentes aos pacientes atendidos. Os hospitais particulares atendem a convênios particulares e a clientes que pagam a própria conta. Os hospitais filantrópicos se comprometem a dispor de 75% de seus leitos para atendimento ao Sistema Único de Saúde (SUS). Os hospitais públicos atendem a rede pública de saúde. A natureza jurídica, o número de leitos, o perfil assistencial (especialidades e tipos de procedimentos ofertados pelas unidades), o número de funcionários e a taxa de ocupação permitem identificar a estrutura de cada hospital.

As estruturas hospitalares de caráter público são pontos de convergência para a grande demanda por tratamento das comorbidades humanas no nível terciário, considerando o acesso baseado na oferta gratuita de serviços com maior adensamento tecnológico, consumo com continuidade de uma diversidade ampliada de especialidades farmacêuticas.

Destarte considerando que a parcela da população com maior vulnerabilidade social, portanto, mais expostos as intemperes dos condicionantes de saúde, e que são dependentes exclusivos do SUS para tratamentos especializados por ocasião de enfermidades severas, assim as unidades hospitalares públicas são representativas de um consumo diversificado, necessitando dispor de especialidades farmacológicas em amplitude e quantidade. A Tabela 3 apresenta a síntese dos estabelecimentos de saúde localizados no município de Juazeiro do Norte.

Tabela 3 – Estabelecimentos de Saúde cadastrados em Juazeiro do Norte

Atende SUS	Tipo de estabelecimento	Natureza Jurídica	Total
NÃO	Banco de Sangue	Entidades Empresariais	1
	Clínica	Entidades Empresariais	103
		Entidades Sem Fins Lucrativos	3
		Pessoas Físicas	5
	Consultório	Entidades empresariais	6
		Pessoas físicas	138
	Empresa de Serviços de Saúde	Entidades empresariais	37
		Entidades sem fins lucrativos	1
	Hospital	Entidades empresariais	2
	Laboratório	Entidades empresariais	20
Pessoas físicas		1	
SIM	Banco de Leite	Administração Pública	1
	CAPS	Administração Pública	2
	Clínica	Administração Pública	16
		Entidades Empresariais	35
		Entidades Sem Fins Lucrativos	5
	Empresa de Serviços de Saúde	Entidades Empresariais	10
	HEMOCENTRO	Administração Pública	1
	Hospital	Administração Pública	3
	Laboratório	Administração Pública	2
		Entidades Empresariais	21
	UBS	Administração Pública	50
	Unidade de Resgate Emergência	Administração Pública	10
UPA	Administração Pública	1	

Fonte: SCNES, 2017.

O município de Juazeiro do Norte, segundo Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES) conta com cinco unidades Hospitalares, sendo três delas da administração pública municipal ou estadual, que atendem o público universalmente em especialidades distintas. O sistema de saúde do município ainda conta, com 22 laboratórios que atendem pelo Sistema Único de Saúde sendo apenas dois da administração pública direta, um hemocentro e ainda uma Unidade de Pronto Atendimento, que apesar de receber pacientes graves, não se caracteriza como unidade de internação ou tratamento prolongado.

4.2.2 Seleção e caracterização das Unidades Hospitalares consideradas nesta pesquisa

Para fins deste estudo, as unidades alvo foram selecionadas sob o seguinte perfil: ser unidade hospitalar, com atendimento essencialmente público, e ser cadastrada no Sistema de Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (SCNES) com habilitações de média e ou alta complexidade. Tal perfil traz para o cenário da análise a amplitude de um acesso irrestrito às especialidades de tratamento mais demandadas pela população do município sede do estudo, desta sorte representa, a princípio, a maior concentração de recursos dispensados e ou consumidos na área da saúde. A partir desta análise foram selecionadas três unidades hospitalares, aqui denominadas de Unidade A, Unidade B e Unidade C.

No intuito de alinhar as oportunidades de estudo com tipo de inferências a serem realizadas, um passo primordial foi avaliar as características das unidades nosocomiais focos deste estudo quanto ao tipo de serviços por elas ofertado, a saber: presença de centro cirúrgico/ambulatorial/obstétrico, de pronto-socorro, UTI pediátrica, UTI adulto, hemodiálise, laboratório de análises clínicas, medicina nuclear/radiologia, oncologia (quimioterapia), laboratório de anatomopatologia, unidade psiquiátrica, radiologia, processamento digital (sem uso de químicos), uso de contraste, lavanderia e cozinha para os internos.

É possível através de uma investigação mais minuciosa entendermos quais atividades relacionadas à produção de tratamentos de comorbidades dentro de cada especialidades, principalmente quando a apropriação das condições que seus resíduos líquidos abrigam potencial efeito deletério ao meio ambiente são conhecidos. A Tabela 4 abaixo traz o mapeamento das principais atividades registradas como habilitações das unidades hospitalares selecionadas.

Tabela 4 – Oferta de serviços especializados em saúde nas unidades estudadas

SERVIÇO	UNIDADE A	UNIDADE B	UNIDADE C
Centro Cirúrgico/Ambulatorial/Obstétrico	Sim	Sim	Sim
Pronto-Socorro	Sim	Sim	Sim
UTI Pediátrica	Não	Sim	Não

UTI Adulto	Sim	Não	Não
Hemodiálise	Diálise Agudo	Não	Não
Laboratório de Análises Clínicas	Sim	Sim	Terceiro
Medicina Nuclear/Radiologia	Não	Não	Não
Oncologia (Quimioterapia)	Não	Não	Não
Laboratório de Anatomopatologia	Terceiro	Terceiro	Terceiro
Unidade Psiquiátrica	Não	Não	Não
Radiologia	Sim	Sim	Não
Processamento Digital (sem uso de químicos)	Sim	Não	---
Uso de contraste	<100/mês	Não	---
Lavanderia	Terceiro	Terceiro	Própria
Cozinha para os Internos	Sim	Sim	Sim

Fonte: pesquisa direta, 2018.

Após levantamento dos serviços ofertados por cada unidade hospitalar, foram avaliados os seguintes aspectos: quais serviços representam produção de efluentes com características diferenciadas? Existe alguma previsibilidade tangível de lançamento destes efluentes que possibilitem um planejamento do estudo?

A análise das informações nas Tabelas (1 e 2) fornece subsídios para a escolha dos parâmetros a serem avaliados nos efluentes das unidades hospitalares estudadas, considerando o potencial deletério dos lançamentos destes efluentes.

Destarte, apropriados das características das atividades desenvolvidas nos nosocômios deste estudo, as análises das emissões e os seus concentrados de substâncias farmacológicas (anti-inflamatórios, antimicrobianos, reguladores hormonais, analgésicos, anestésicos, etc) e patógenos resistentes a antimicrobianos, representam para este estudo os mais prováveis agentes que contribuem, no momento, para a geração de efeitos ambientais indesejáveis.

A ausência de serviços de oncologia, psiquiatria, medicina nuclear sugerem uma exclusão da pesquisa, quanto a investigação das concentrações nos lançamentos dos efluentes hospitalares adscritos, de substâncias com agentes alquilantes (metaretamina), ciclofosfamida, ifosfamida, melfalam, cloranbucil, etileniminas e metilmelaminas, alquilsulfonatos, nitrosuréias, triazenos, complexos de platina), antimetabólitos, inibidores mitóticos, antibióticos antitumorais, inibidores da topoisomerase (Irinotecan, Amsacrina, Etoposida), hormônios, anticorpos

monoclonais (Trastuzumab, Cetuximab, Rituximab). Também seria infecundo qualquer análise de concentração de fótons gerados por baixos níveis de raio-X, radiofármacos (Tecnécio-99-metaestável, Iodo-123 ou Iodo-131, Tálcio-201, Gálio-67, Índio-111, Xénon-133 e Criptônio-81-m, glicose marcada com Flúor-18).

As substâncias de contraste, além de serem utilizadas em apenas uma das unidades alvo deste estudo, por apresentarem frequência relativa, pontual e imprecisa no tempo, associado ao fato que o processo de tratamento do efluente desta unidade exige retenção hídrica prolongada, não forneceu materialidade para oportunizar um estudo mais aprofundado.

4.3 Delimitação da Análise de Interesse

Nos parâmetros definidos pela Resolução n. 2 do Conselho Estadual do Meio Ambiente (COEMA), que dispõe sobre padrões e condições para lançamento de efluentes líquidos gerados por fontes poluidoras. Percebe-se, porém, uma inespecificidade na letra desta legislação quanto ao detalhamento da norma em aspectos sensíveis a certos campos de atividades, ficando a cargo da autarquia reguladora, no caso a própria SEMACE, a autonomia para deliberar sobre os casos inauditos.

Destarte o presente trabalho preocupou-se em avaliar aspectos específicos dos serviços de saúde. Para tal, fez-se mister eleger outros parâmetros além dos estabelecidos por legislação competente.

A otimização de parâmetros experimentais de relevância torna-se uma etapa crítica em trabalho científico, principalmente, daqueles que objetivam o desenvolvimento de processos tecnológicos aplicáveis em grande escala. Partindo desta concepção, a seleção dos analitos a serem estudados foi uma etapa importante do processo. Na busca da assertividade, uma análise prévia do perfil assistencial das instituições revelou-se etapa de especial importância.

De posse dos dados da análise documental e a partir do estudo das informações obtidas, a seleção dos analitos de interesse para esta dissertação ganhou formato mais definido e ponto de partida mais preciso quanto aos objetivos

do pleito. Conforme discutido nos capítulos anteriores, as concentrações de substâncias farmacológicas micropoluentes e presença de patógenos com fenótipos de resistência representam a principal ameaça a médio prazo contida nos lançamentos de efluentes hospitalares da região delimitada para este estudo.

No entanto, em consonância com o acesso às técnicas de análise e oportunidade temporal e orçamentária, o tipo de análise eleita para alcançarmos inferências que mantenham relações com os propósitos deste trabalho repousam em testes microbiológicos ancorados nas relações fenotípicas de resistência antimicrobiana.

5 PROBLEMA DE PESQUISA

A maioria dos estudos sobre a resistência aos antimicrobianos no ambiente aquático está focada em bactérias de origem fecal, estas são utilizadas como indicadores de poluição e podem estar associadas a doenças infecciosas. A presença destas bactérias em corpos d'água pode indicar o contato dessa água com esgotos urbanos, onde se observa a grande possibilidade de transmissão de doenças de veiculação hídricas.

Na condição de bioindicadoras de poluição antrópica, as bactérias presentes em corpos d'água podem oferecer riscos de transmissão de doenças, ou pelo menos representar transformações no biofilme que coloniza outros seres vivos incluindo o homem. Entretanto, algumas cepas dessas bactérias, isoladas de água e que apresentam resistência aos antibióticos, podem representar um sério risco ambiental, levando a disseminação da resistência a outras bactérias, inclusive aquelas caracteristicamente patogênicas. Desse modo, estudos que visam à associação entre resistência a antimicrobianos e poluição por contaminação oriundos de lançamentos específicos ganham relevância neste cenário.

Considerando que bactérias de importância médica podem por via de excretas alcançar os efluentes, considerando que substâncias antimicrobianas têm características xenobióticas, alta biodisponibilidade e persistência, considerando que a concentração de tais substâncias criam forte pressão seletiva para o fenótipo de resistência bacteriana, considerando que tais característica de resistência pode ser transmitidas para outras bactérias no ambiente, delimitou-se o problema central da pesquisa:

Os lançamentos de efluentes hospitalares influenciam transformações no perfil de suscetibilidade da microbiota do rio Batateira? As bactérias que colonizam o rio Batateira possuem resistência aos antimicrobianos? Se as bactérias que colonizam este rio possuem resistência aos antimicrobianos, quais classes desses medicamentos são mais representativos? Que relação existe entre o perfil de resistência antimicrobiana da microbiota dos efluentes hospitalares e o corpo receptor (rio Batateira)?

5.1 Hipótese

Os efluentes oriundos das unidades hospitalares públicas sediadas no município de Juazeiro do Norte influenciam alterações significantes na microbiota do rio Batateira, através de substâncias, metabólitos ou mesmo de microrganismos com genótipo de resistência antimicrobiana presentes nos seus lançamentos, uma vez que essas drogas usadas nos tratamentos de infecções graves nestas unidades podem promover pressão seletiva para bactérias resistências e subsequentemente a disseminação dos genes deste fenótipo.

6 OBJETIVOS

6.1 Objetivo Geral

Avaliar a influência que os efluentes líquidos da rede pública hospitalar do município de Juazeiro do Norte têm sobre o perfil microbiológico do rio Batateira.

6.2 Objetivos Específicos

- ✓ Caracterizar o perfil microbiano dos efluentes hospitalares da rede pública nosocomial, dos efluentes domésticos e do rio Batateira;
- ✓ Verificar se há diferenças relevantes no perfil microbiológico de resistência antimicrobiana destes efluentes nosocomiais e os efluentes domésticos;
- ✓ Comparar o perfil de resistência antimicrobiana presente na microbiota do rio batateira com os efluentes da rede pública hospitalar de Juazeiro do Norte.

7 METODOLOGIA

O estudo assume uma modalidade de pesquisa de caráter quantitativa. Com relação ao seu objetivo, a pesquisa seguiu a metodologia exploratória, testagem estatística e descritiva, com a realização de uma pesquisa de campo.

7.1 Pontos de Coleta

A seleção das unidades estudadas teve como critério: ser hospital de acesso público e estar dentro da representação de 1/3 dos hospitais com maior consumo nominal em volume de recursos hídricos. Os hospitais selecionados foram identificados apenas por letras tais como A, B, C, D, [...], Z. No entanto, atendendo aos critérios acima descritos, apenas, três unidades foram selecionadas para este estudo.

Para o presente estudo, os pontos de coleta foram escolhidos estrategicamente (Tabela 5), sendo tal seleção representativa do fluxo corrente da rede sanitária de Juazeiro do Norte até seu corpo receptor (Figura 5). Ficando assim distribuído:

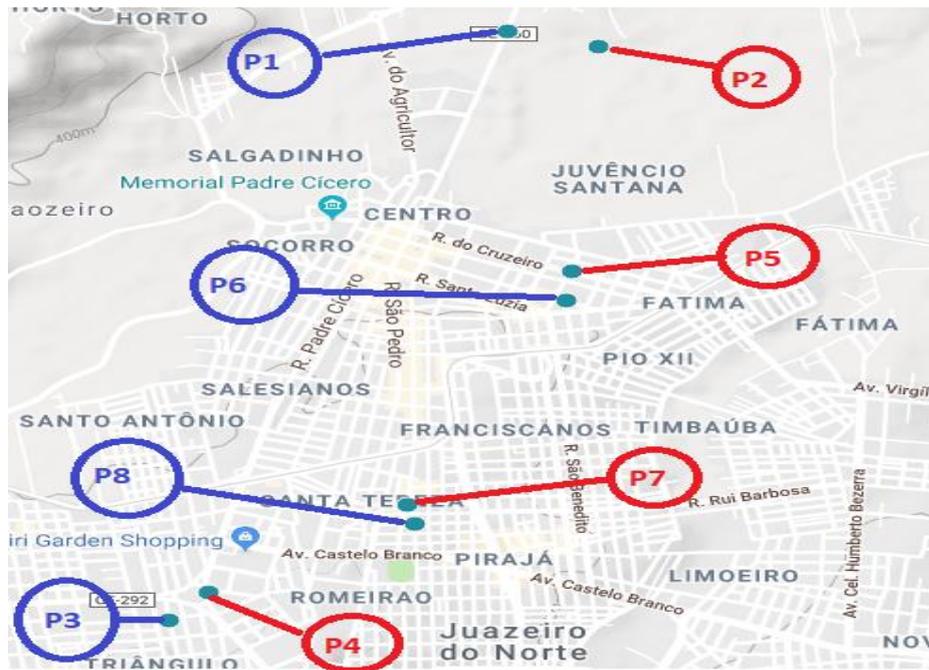
Tabela 5 – Distribuição dos pontos de coleta com Georeferenciamento

REFERÊNCIA	PONTOS	DESCRIÇÃO / GEOREFERENCIAMENTO
Lagoa de Estabilização - Malva (Rio Batateira)	P1	Corpo receptor (rio Batateira) a montante do sistema de lagoas de estabilização; (-7.188074, -39.312655)
	P2	Corpo receptor (rio Batateira) a jusante do sistema de lagoas de estabilização. (-7.189139, -39.308549)
UNIDADE A	P3	Rede sanitária a montante da unidade A. (-7.227601, -39.328054)
	P4	Rede sanitária a jusante da unidade A. (-7.225765, -39.326277)
UNIDADE C	P5	Rede sanitária a jusante da unidade C. (-7.204209, -39.309799)
	P6	Rede sanitária a montante da unidade C.

		(-7.206193, -39.310060)
UNIDADE B	P7	Rede sanitária a jusante da unidade B. (-7.219859, -39.317272)
	P8	Rede sanitária a montante da unidade B. (-7.119898, -39.327288)

Fonte: pesquisa direta, 2018.

Figura 5 – Distribuição dos pontos de coleta – Desenho georeferenciado



Fonte: pesquisa direta, 2018.

7.2 Coleta de Amostras

As coletas de amostras foram sistematizadas em seis ciclos, sendo cada ciclo marcado como início em P1 e fim em P8. A jornada diária de coleta implementou duas amostras em pontos diferentes, em pares correspondentes a um ponto referencial (unidade de saúde ou corpo receptor), sendo um a jusante da referência e seu correspondente a montante.

Figura 6 – Frascos coletores de amostras e acesso a rede de esgoto



Fonte: pesquisa direta, 2018.

Todas as coletas foram realizadas em frascos estéreis com cota de 1000 ml cada, identificadas em QR code, no intuito de preservar a característica de isonomia no processamento, não sendo possível identificar origens das amostras na fase laboratorial, sendo apenas visível para fins de tratamento estatístico identificadas pelo código da amostra. Todas as amostras foram coletadas no turno da manhã em horários que variaram de 6 e 9 horas do dia, e ocorreram entre o período de março a maio de 2018. Em apenas uma coleta foi registrada precipitação pluvial nas 48 horas anteriores.

Todos os pontos foram georeferenciados e catalogados, os pontos de coletas, referentes às unidades hospitalares, na rede de saneamento coincidem com os acessos de visitas técnicas da operadora da rede, enquanto os pontos de coleta no corpo receptor distam de 200 metros do ponto de lançamento da lagoa de estabilização, nestes a profundidade de coleta foi padronizada em 30 cm.

As amostras coletadas eram resfriadas e enviadas para o laboratório onde processamento em até 12 horas. O processamento laboratorial foi realizado no Laboratório Vicente Lemos, localizado no município de Crato, Ceará.

7.3 Processamento das Amostras

As coletas realizadas nos pontos efluentes com a rede coletora (quando os despejos são lançados em rede pública de esgoto); as amostras coletadas tiveram

volume nominal de 1l. Alíquotas de 100mL foram filtradas em membranas de ésteres. As membranas foram transferidas para caldo seletivo conforme analitos selecionados pelo perfil microbiológico encontrado, posteriormente isoladas em ágar para seleção de colônias características. Identificados conforme micro-organismos selecionados. A identificação fenotípica foi realizada pela coloração de Gram e provas bioquímicas convencionais. Em um segundo momento foram realizados teste de susceptibilidade aos antimicrobianos. O perfil de susceptibilidade dos isolados foi determinado por técnica de disco-difusão.

7.3.1 Fase Laboratorial

No laboratório, todas as amostras foram processadas seguindo normas do Standard Methods for Examinations of Water and Wastewater (APHA, 2012), As amostras foram processadas no Laboratório de Análises Clínicas Vicente Lemos. Toda amostra coletada foi avaliada quanto a turbidez, e submetidas a filtração preconizada pelo Standard Methods for Examinations of Water and Wastewater (APHA, 2012).

Baseia-se na filtração de volumes adequados de água, no qual as bactérias ficarão retidas na membrana filtrante, com porosidade de 0,22 μm . Para a filtração, foi usado um aparelho que consta um funil de filtração com tampa, suporte de membrana e frasco coletor. Amostras com turbidez acima de 1,0 UNT (Unidade Nefelométrica de Turbidez) ocluídas durante a filtração, foram submetidas à diluição com água destilada estéril até alcançar valores inferiores a 1,0 UNT, para serem novamente submetidos à filtração.

A membrana filtrante utilizada durante a filtração possui uma malha de 0,22 μm e 47 mm de diâmetro. Durante o procedimento, os micro-organismos ficam retidos na mesma, onde serão transferidas para a placa de Petri contendo o meio de cultura de acordo com a necessidade dos micro-organismos, são levadas para estufa a $35 \pm 5^\circ \text{C}$ por 24 horas. Após a filtração, o isolamento foi realizado seguindo procedimentos preconizados pelo Standard Methods for Examinations of Water and Wastewater (APHA, 2012) para identificação de bactérias isoladas de ambientes aquáticos.

7.3.2 Identificação Bacteriana

Após o isolamento prévio, todas as bactérias foram submetidas a identificação automatizada por meio do sistema VITEK II. Nesse sistema inicialmente é realizada uma suspensão do crescimento bacteriano em tubo de ensaio contendo 3mL de uma solução estéril de soro fisiológico a 0,9%.

Todas as suspensões foram submetidas a uma padronização por meio de um densiômetro, do próprio equipamento, a fim de estabelecer um padrão de aproximadamente 10⁶ UFC/mL em suspensão. Todos os tubos de ensaio foram organizados em um rack próprio do equipamento que possui um código de barras para leitura e identificação dos exemplares.

Após esse procedimento foram acoplados nos tubos de ensaio, no próprio rack, os cartões de identificação próprio para cada grupo morfotintorial, ao qual a bactéria pertence. Cada cartão possui um conjunto de testes bioquímicos próprios e característicos de cada grupo morfotintorial e cada exemplar bacteriano recebeu um cartão de identificação. Em seguida os racks foram inseridos no próprio equipamento, onde num primeiro instante acontece a aspiração da suspensão bacteriana de cada tubo para dentro dos seus respectivos cartões, e em seguida ocorre o processo de selagem dos cartões.

Após esse processo, os cartões são mantidos no equipamento e monitorados por meio de espectrofotometria e leitura a laser, com o objetivo de detectar qualquer alteração nas provas bioquímicas de cada cartão. Os resultados das provas bioquímicas são usados para a identificação de cada isolado bacteriano por comparação com o banco de dados existente no próprio equipamento. Todos os exemplares bacterianos foram cadastrados no equipamento e os resultados da identificação, em nível de espécie, foram impressos ao final de todo o processo.

7.3.3 Identificação do perfil de Susceptibilidade Antimicrobiana

Foi utilizado o método de disco difusão padrão de Kyrb e Bauer (1966), para a caracterização do perfil de susceptibilidade fenotípica aos antimicrobianos, por meio de discos contendo antibióticos, disponíveis comercialmente. Foram usados os

seguintes antimicrobianos: piperacilina-tazobactam (100µg/10µg); Amoxicilina/Ác.clavulânico (30µg); ampicilina (30µg); eritromicina (30µg); penicilina (10µg); gentamicina (10µg); oxacilina (30µg); aztreonam (30µg); meropenem (10µg); imipenem (10µg); ertapenem (10µg); vancomicina (30µg); teicoplanina (30µg); ceftriaxona (30µg); cefalotina (30µg); cefoxitina (30µg); cefepime (30µg); ceftazidima (30µg); ciprofloxacina (5µg); norfloxacina (5µg); acido-nalidixico (5µg); levofloxacina (5µg); polimixina B (300µg); clindamicina (30µg); amicacina (30µg); sulfa/trimetropim (25µg) e rifampicina (30µg). Os resultados foram avaliados seguindo as orientações do Clinical and Laboratory Standards Institute - CLSI (CLSI, 2013).

Os isolados foram considerados multirresistentes quando apresentaram resistência a pelo menos quatro classes diferentes de antimicrobianos. Os perfis de susceptibilidade dos isolados nos diferentes pontos de coleta foram analisados, sendo a significância estatística as diferenças testadas por meio de análise de variância por testes de aleatorização.

7.4 Tratamento Estatístico

Para testar a hipótese inicial de que os efluentes hospitalares exercem influência no perfil microbiológico do corpo receptor, seguiu-se uma sequência de tratamentos estatísticos para confirmar ou refutar igualdades ou diferenças em pontos testados, agrupados de modo que correspondessem ao fluxo da rede de saneamento de Juazeiro do Norte em sua relação com o rio Batateira.

A análise estatística referente aos perfis de resistência dos isolados nos pontos eleitos para coletas de amostras foi avaliada através da significância estatística entre as diferenças testadas por meio de análise de variância. A hipótese nula (H_0) formulada é de que não existe diferença entre os perfis de resistência dos grupos analisados. A comparação dos perfis de resistência foram feitas por contraste de interesse no intuito de comparar amostras dos efluentes hospitalares com amostras dos pontos testados no corpo receptor, os isolados foram considerados unidades amostrais e a resistência aos antimicrobianos como variáveis. Os dados foram transformados em dados semiquantitativos, transformando grandezas contínuas em discretas, assim os isolados sensíveis ao antimicrobiano foram

marcados com “0” ao passo que qualquer dimensão de resistência apresentada foi marcada com “1” (1=Resistente; 0= Sensível). As análises foram realizadas com auxílio dos Softwares versões livres do Infostat e Bioestat.

Para o teste estatístico nesta ocasião foi eleito a análise de variância de Kruskall Wallis, teste utilizado para amostras independentes (mais de 2 grupos de classificação), não paramétricas (método correspondentes a ANOVA de uma via do teste t), seguida Comparações de dois em dois grupos por teste Student-Newman-Keuls e diferença de média entre os postos. Para análises comparativas de dois grupos isolados foi utilizado o teste de Mann- Whitney.

8 ANÁLISE DOS RESULTADOS

8.1 Determinação do número de isolados e incidência do fenótipo de resistência antimicrobiana por cepa

Distribuídas em 8 pontos de coletas, foram identificados 331 isolados, sendo que 160 deles apresentaram características de resistência antimicrobiana distribuídos conforme a Tabela 6. Os resultados apontaram que, das amostras coletas o percentual de 48,34% dos isolados apresentaram resistência a pelo menos 1 tipo de antimicrobiano, sendo de 51,66% o percentual de isolados que não apresentaram quaisquer tipo de resistência, sendo este grupo denominado suscetível a todos os antibióticos testados.

Tabela 6 – Distribuição de isolados por pontos de coleta

PONTO DE COLETA	R(Isolados que apresentaram alguma resistência)	S (isolados suscetíveis a todos antimicrobianos testados)	R% (R/I)	S%(S/I)
P1	19	16	54,29	45,71
P2	20	23	46,51	53,49
P3	19	24	44,19	55,81
P4	21	21	50,00	50,00
P5	16	26	38,10	61,90
P6	20	22	47,62	52,38
P7	17	25	40,48	59,52
P8	28	14	66,67	33,33
TOTAL	160	171	48,34	51,66

Fonte: pesquisa direta, 2018.

Os isolados no ponto P8 e P1 apresentaram 66,67% e 54,29 % das cepas respectivamente com resistência a algum antibiótico testado guardando as maiores incidências percentuais por ponto analisado. Quando considerada a densidade de resistência antimicrobiana por cepa isolada nos pontos testados (Tabela 7), a distribuição aponta para diferenças sensíveis principalmente dos pontos P4 e P2 em relação aos demais. Números que se traduzem com maior propriedade após análise de variância.

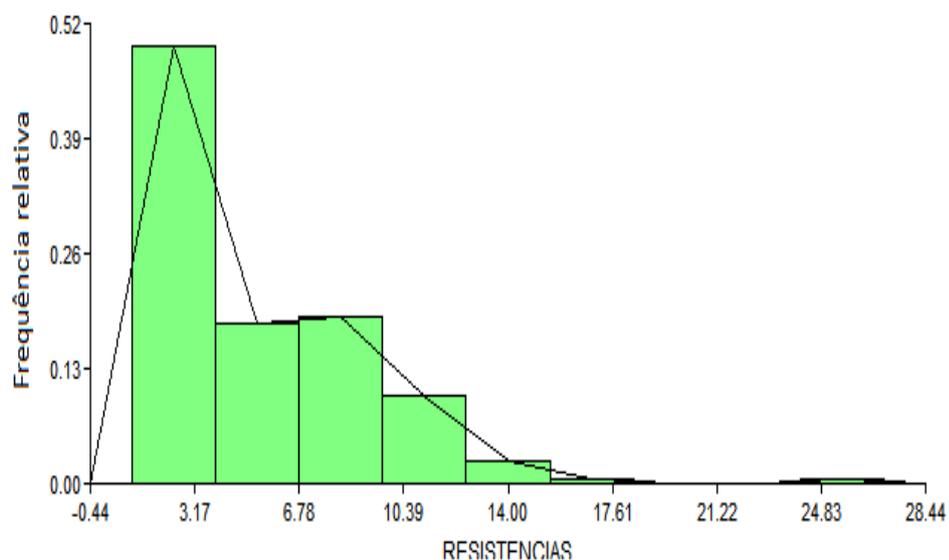
Tabela 7: Distribuição de resistência por total de antimicrobianos testados

PONTO DE COLETA	Isolados que apresentaram Resistência (Ri)	Resistência por total de antimicrobianos (ATB-Ri)	%(ATB-Ri)
P1	19	90	11,17
P2	20	144	17,87
P3	19	65	8,06
P4	21	152	18,86
P5	16	101	12,53
P6	20	67	8,31
P7	17	114	14,14
P8	28	73	9,06
TOTAL	160	806	100,00

Fonte: pesquisa direta, 2018.

No tocante a distribuição de frequência por isolado observou-se maior concentração no intervalo entre 1 e 3 especialidades farmacêuticas por isolado (Gráfico 1), tendo apenas um isolado com características de pan-resistência no experimento, ou seja apresentou crescimento da cepa em todos os antimicrobianos testados, tendo sido coletado em P4, evento que embora apresente ocorrência diminuta, sua observação desperta especial preocupação.

Gráfico 1 – Histograma da distribuição de frequência relativa (Incidência de resistência por isolado)



Fonte: pesquisa direta, 2018.

8.2 Determinação do Perfil de Resistência por Classe Antimicrobiana Testada

Quanto ao perfil de resistência por classe de antibióticos observou-se que dentre as classe de antimicrobianos com maior incidência de isolados resistentes foram, em ordem decrescente as penicilinas com representatividade de 26,43% do total, seguido pela classe das cefalosporinas (16,87%), ver Tabela 8, e pelos carbapenêmicos (15,26%).

Tabela 8 – Incidência de resistência por classe de antibióticos

CLASSES ATB	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	TOTAIS	%
PENICILINAS	29	37	15	36	25	20	27	24	213	26,43%
CARBAPENEMICOS	13	27	9	22	19	9	19	5	123	15,26%
GLICOPEPTÍDEO	10	17	7	18	16	6	19	8	101	12,53%
CEFALOSPORINA	14	24	7	29	15	16	20	11	136	16,87%
QUINOLONAS	10	21	14	15	13	7	12	13	105	13,03%
POLIMIXINAS	4	1	0	3	2	1	4	2	17	2,11%
LICOSAMIDAS	3	5	2	13	3	1	4	2	33	4,09%
AMINOGLICOSÍDEO	2	4	3	3	4	0	3	2	21	2,61%
SULFONAMIDAS	1	3	4	7	2	3	1	2	23	2,85%
ANTITUBERCULOSOS	4	5	4	6	2	4	5	4	34	4,22%

Fonte: pesquisa direta, 2018.

8.2.1 Análise quanto à incidência de isolados por densidade de Resistência antibiótica

O teste primário ocupou-se em responder a pergunta inicial do trabalho sob a seguinte perspectiva: Quanto ao total de isolados que apresentaram algum tipo de resistência, existe influência dos efluentes hospitalares no corpo receptor?

Para isso formulou-se a hipótese nula de que não há diferenças entre todos os pontos testados ($H_0 = P_1 = P_2 = P_3 = P_4 = P_5 = P_6 = P_7 = P_8$) e a hipótese oposta (H_1) é de que pelo menos um dos pontos apresenta diferença. Para o teste admitiu-se um

intervalo de confiança (\square) de 95% ($p > 0,05$).

Testada a hipótese, notadamente o p-valor, ou probabilidade de ocorrência de H_0 com $\alpha = 0,5653$, encontra-se acima do valor assumido como intervalo de confiança, não sendo, portanto, possível descartar a Hipótese nula.

Pela análise de variância por testes não paramétricos, o número total de isolados por grupos não apresentaram grandes variações, assim como o total de cepas isoladas que apresentaram resistência, e o total de cepas suscetíveis aos antibióticos apresentaram $p > 0,05$, não apresentando variações quantitativas significativas. A partir deste resultado foi possível analisar as variações de resistências considerando o quantitativo de especialidades terapêuticas de antimicrobianos por pontos testados.

De posse dos resultados dos primeiros testes, a análise subsequente tratou de responder o questionamento: Em relação ao quantitativo de resistência a antimicrobianos testados por cepas isoladas existe influência dos efluentes hospitalares no corpo receptor?

A análise de variância envolvendo todos os pontos de coleta revelaram significativa diferença na distribuição da variável incidência de resistência, Observou-se que dentre os pontos testados, um ou mais grupos apresentaram diferenças, com H_0 $p < 0,0001$, descartando-se a hipótese nula pela diminuta probabilidade de ocorrência (Tabela 9). Porém o teste de Newman para postos 2 a 2 apontou para semelhanças nas medianas (Gráfico 2) dos grupos a jusante dos efluentes hospitalares quando comparadas com o ponto a montante da lagoa de estabilização no corpo receptor, como com seu correspondente montante no rio Batateira (P1).

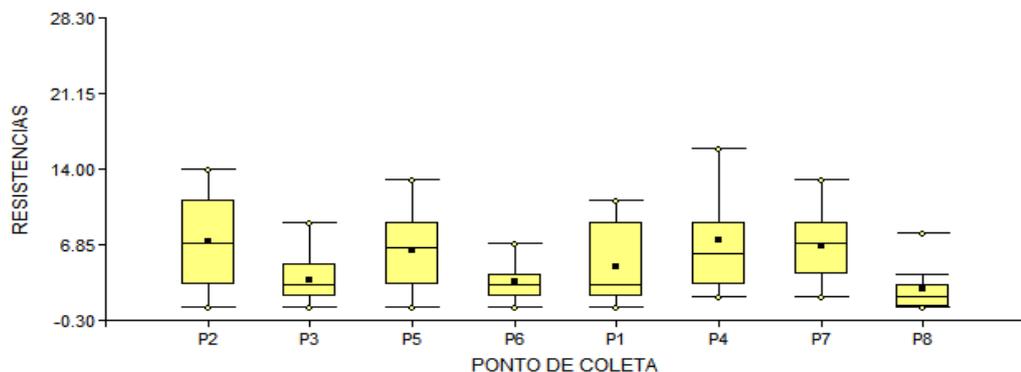
Tabela 9 – Análise de variância (Kruskal Wallis) entre todos os pontos testados e comparações dos pontos 2 a 2

p valor <0,0001		GL=7	C=0,98		
Comparações	Dif. Postos	p-valor (α)	Comparações	Dif. Postos	p-valor (α)
P1-P2	28,0026	0,0592	P3-P5	35,9260	0,0223
P1-P3	13,3421	0,3748	P3-P6	0,1803	0,9903
P1-P4	24,9574	0,0889	P3-P7	40,8065	0,0083
P1-P5	22,5839	0,1508	P3-P8	15,9445	0,2469
P1-P6	13,5224	0,3623	P4-P5	2,3735	0,8773

P1-P7	27,4644	0,0758	P4-P6	38,4798	0,0079
P1-P8	29,2867	0,0334	P4-P7	2,5070	0,8683
P2-P3	41,3447	0,0053	P4-P8	54,2440	< 0,0001
P2-P4	3,0452	0,8334	P5-P6	36,1063	0,0202
P2-P5	5,4188	0,7273	P5-P7	4,8805	0,7623
P2-P6	41,5250	0,0046	P5-P8	51,8705	0,0004
P2-P7	0,5382	0,9719	P6-P7	40,9868	0,0073
P2-P8	57,2893	< 0,0001	P6-P8	15,7643	0,2452
P3-P4	38,2995	0,0090	P7-P8	56,7511	< 0,0001

Fonte: pesquisa direta, 2018.

Gráfico 2 – Boxplot: Distribuição das médias e quartis



Fonte: pesquisa direta, 2018.

A sequência do teste exigiu a comparação entre os pontos a jusante dos efluentes hospitalares (EH) com o ponto a montantes do lançamento do sistema de lagoas de estabilização (ETE Malva) no corpo receptor (CR), avaliando (P4, P5, P7) x (P1) apontada na Tabela 10, assim como a comparação dos mesmos pontos a jusante dos efluentes hospitalares (EH) com o ponto a jusantes da lagoa de estabilização (P4, P5, P7) x (P2) cujos números observa-se na Tabela 11.

Destarte, busca-se avaliar a influência na incidência de cepas por pontos jusantes correspondentes a cada unidade pela densidade de resistência a antimicrobianos no rio Batateira ou excluir como antítese por comparações dos pontos no corpo receptor (CR) com pontos anteriores aos lançamentos dos efluentes das unidades testadas. Portanto, para a comparação da antítese a análise da hipótese nula (H_0) nestes testes complementares seguiu o mesmo princípio de igualdade do teste anterior.

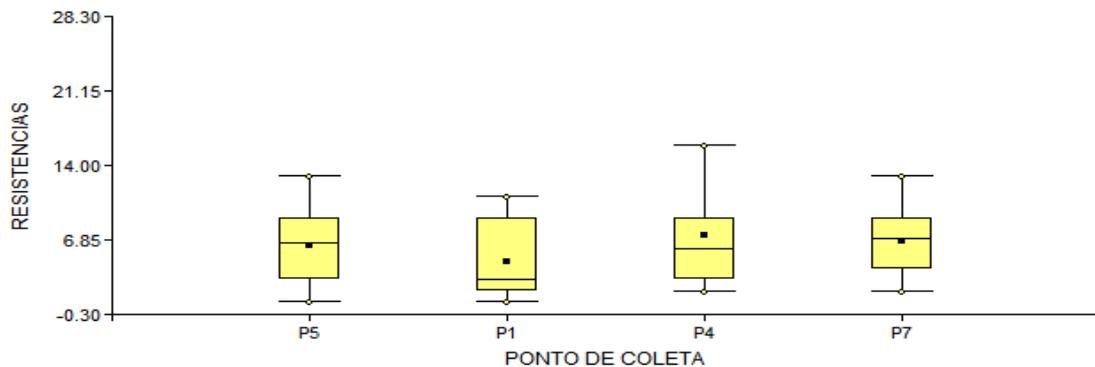
8.2.2 Comparação: (P1) X (P4 x P5 x P7)

Tabela 10 – Análise de Variância (Kruskal Wallis) entre pontos P1, P4, P5 e P7

H=3,43	C=0,99	GL= 3	P=0,3251
VARIÁVEL	PONTO DE COLETA	N	MÉDIA DOS RANKS
Resistência	P1	19	29,34
Resistência	P4	21	39,5
Resistência	P5	16	38,72
Resistência	P7	17	40,85

Fonte: pesquisa direta, 2018.

Gráfico 3 – Boxplot: Distribuição de médias e quartis (P1, P4, P5, P7)



Fonte: pesquisa direta, 2018.

A probabilidade de ocorrência da hipótese de igualdade com p valor de $p=0,3251$ sugere a ideia de que não existem variações significativas na incidência de isolados com densidade de resistências semelhantes entre os pontos testados (Gráfico 3). Embora a análise de variância na comparação entre os pontos jusantes das unidades hospitalares com o ponto ulterior a desembocadura do sistema de lagoas de estabilização no corpo receptor insinue forte influência dos pontos P4, P5 e P7, com significância superior a 95% pelo teste estatístico de Kruskal-Wallis, e distribuição das medianas de forma uniforme (Gráfico 4), não podemos eliminar influências sofridas por lançamentos anteriores aos pontos analisados no fluxo do corpo d'água.

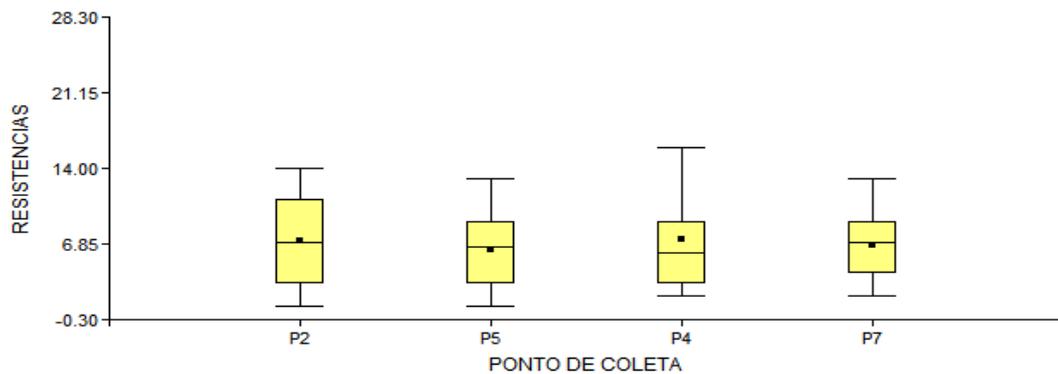
8.2.3 Comparação: (P2) X (P4 x P5 x P7)

Tabela 11 – Análise de Variância (Kruskal Wallis) entre pontos P2, P4, P5 e P7

H=0,34	C=0,99	GL= 3	P=0,9523
VARIÁVEL	PONTO DE COLETA	N	MÉDIA DOS RANKS
Resistência	P2	20	39,58
Resistência	P4	21	36,64
Resistência	P5	16	35,69
Resistência	P7	17	37,82

Fonte: pesquisa direta, 2018.

Gráfico 4 – Boxplot: Distribuição de médias e quartis (P2, P4, P5, P7)



Fonte: pesquisa direta, 2018.

8.2.4 Comparações (P1) X (P3 x P6 x P8)

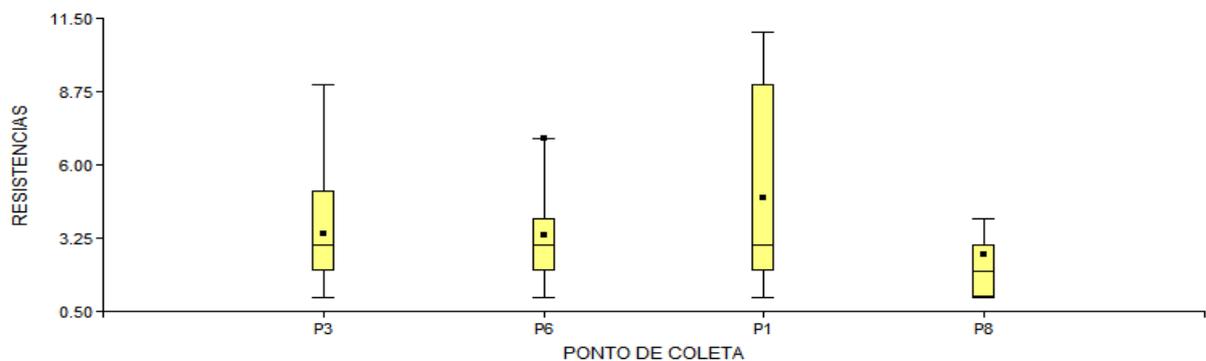
Também as comparações de antítese que foram utilizadas de forma a servirem de contraste de interesse para a hipótese formulada endossam a constatação anterior no momento que sugerem que a hipótese de igualdade dos pontos P3, P6 e P8 quando comparadas com P1 assume o p-valor ($p=0,1417$) como apontado na Tabela 12, sugerindo semelhanças e refutando a ideia de influência. A distribuição das medianas corrobora e endossa esta observação (Gráfico 5).

Tabela 12 – Análise de Variância (Kruskal Wallis) entre pontos P1, P3, P6 e P8

H=5,25	C=0,99	GL= 3	P=0,1417
VARIÁVEL	PONTO DE COLETA	N	MÉDIA DOS RANKS
Resistência	P1	19	51,21
Resistência	P3	19	45,68
Resistência	P6	20	45,78
Resistência	P8	28	35,16

Fonte: pesquisa direta, 2018.

Gráfico 5 – Boxplot: Distribuição de médias e quartis (P1, P3, P6, P8)



Fonte: pesquisa direta, 2018.

Também foram testados como contra prova da hipótese original os pontos montantes dos efluentes hospitalares (EH) comparados ao Ponto P2 a jusante do lançamento da lagoa de estabilização, a fim de verificar se as possíveis peculiaridades nos perfis de resistência dos efluentes hospitalares guardam relações distintas com seus correspondentes montantes na influência exercida das transformações no perfil de resistência do corpo receptor.

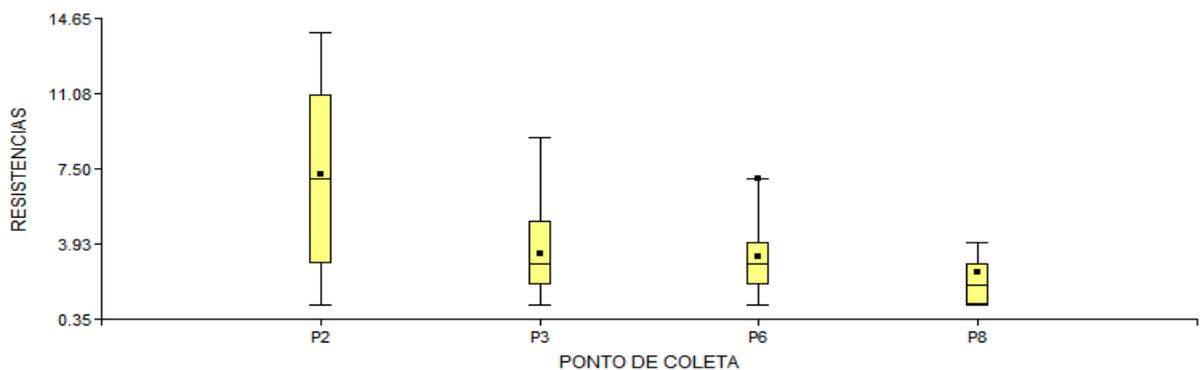
Os resultados obtidos apontam para a refutação da hipótese de igualdade, verificadamente quando comparadas as diferenças entre os postos médios ranqueados de P3, P6 e P8 com P2, com $\alpha < 0,01$, (Tabela 13), a observação da diferença da mediana em P2 com os demais pontos evidenciam uma desigualdade (Gráfico 6), embora quando comparados entre si os pontos P3, P6 e P8 estes guardem relações de equivalência com probabilidade de ocorrência dentro da significância adotada.

8.2.5 Comparações (P2) X (P3 x P6 x P8)

Tabela 13 – Análise de Variância (Kruskal Wallis) entre pontos P2, P3, P6 e P8

Graus de liberdade =		3,0000	H =	17,7200	(p) Kruskal-Wallis =	0,0005
P2 (posto médio) =	62,9500			P6 (posto médio) =	42,5000	
P3 (posto médio) =	42,6316			P8 (posto médio) =	32,4643	
Comparações	Dif. Postos	p-valor	Comparações	Dif. Postos	p-valor	
P2-P3	20,3184	0,0120	P3-P6	0,1316	0,9870	
P2-P6	20,4500	0,0105	P3-P8	10,1673	0,1757	
P2-P8	30,4857	< 0.0001	P6-P8	10,0357	0,1748	

Fonte: pesquisa direta, 2018.

Gráfico 6 – Boxplot: Distribuição de médias e quartis (P2, P3, P6, P8)

Fonte: pesquisa direta, 2018.

A Tabela comparativa 14 aponta com clareza para o fato que os perfis de resistência testados nas comparações dos pontos Jusantes aos Efluentes Hospitalares (JEH) com os pontos a dos lançamentos das Montantes a Lagoa de Estabiliza (MLE) não podem ser considerados diferentes, tendo a hipótese nula probabilidade de ocorrência na ordem de 32,52%, somado ao fato da não constatação de diferenças significativas entre os pontos P1 e P2 do critério em pauta, obtém-se a sugestão de rejeição da hipótese inicial.

Tabela14 – Comparação Newman dos pontos testados por seleção de interesse

	Montante da LE (MLE)				Jusante da LE(JLE)			
	Comparações - Newman-Keuls	Dif. Postos	p-valor	Teste da Ho	Comparações - Newman-Keuls	Dif. Postos	p-valor	Teste da Ho
Montantes EH (MEH)	Pontos (1 e 3)	13,3421	0,0748	NÃO Rejeitar Hipótese nula	Pontos (2 e 3)	41,3447	0,0053	REJEITAR Hipótese nula
	Pontos (1 e 6)	13,5224	0,3623		Pontos (2 e 6)	41,5250	0,0046	
	Pontos (1 e 8)	29,2867	0,0334		Pontos (2 e 8)	57,2893	< 0.0001	
	Pontos (1,3,6,8)	Ho	0,1417		Pontos (2,3,6,8)	Ho	0,0005	
Jusantes EH (JEH)	Pontos (1 e 4)	24,9574	0,0889	NÃO Rejeitar Hipótese nula	Pontos (2 e 4)	3.0452	0,8334	NÃO Rejeitar Hipótese nula
	Pontos (1 e 5)	22,5839	0,1508		Pontos (2 e 5)	5.4188	0,7273	
	Pontos (1 e 7)	27,4644	0,0758		Pontos (2 e 7)	5.382	0,9719	
	Pontos (1,4,5,7)	Ho	0,3252		Pontos (2,4,5,7)	Ho	0,9523	

Fonte: pesquisa direta, 2018.

Na sequência coube a análise dos pontos jusante e montantes a cada unidade isoladamente a fim de testar as diferenças dentro do fluxo da rede sanitária em locais específicos (Tabela 15). Assim foram analisadas as hipóteses nulas ($H_0 = P1=P2$) ; ($H_0 = P3=P4$) ; ($H_0 = P5=P6$) e ($H_0 = P7=P8$), pelo teste não paramétricos U de Mann Whitney com grau de confiança de 95% para os perfis de sensibilidade dos pontos testados dois a dois.

Percebe-se, então, que as observações apontadas na Tabela 15 trazem proposições que refutam a hipótese de transformações significativas na incidência global de fenótipos de resistência microbiológica na passagem de P1 para P2 ($\alpha=0,0543$), sendo esta a ideia central da hipótese original. Embora ainda possam ser apontadas diferenças entre os pontos montantes e jusantes as unidades estudadas.

Tabela 15 – Análise de Variância (Mann Whitney): comparações dois a dois para incidência global do fenótipo de resistência

Resultado	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8
Tamanho da amostra	19	20	19	21	16	20	17	28
Soma dos Postos (Ri)	311.5	468.5	285.5	534.5	375.5	290.5	556.5	478.5
Mediana =	3.00	7.00	3.00	6.00	6.50	3.00	7.00	2.00

U =	121.50	95.50	80.50	72.50
p-valor (unilateral) =	0,0271	0,0024	0,0057	< 0.0001
p-valor (bilateral) =	0,0543	0,0049	0,0114	0,0001

Fonte: pesquisa direta, 2018.

As correlações de diferenças e ou semelhanças entre os pontos testados sugerem que a carga de fluxo dos efluentes hospitalares nos pontos do Rio Batateira como corpo receptor, no critério de incidência de isolados por Densidade de resistência antimicrobiana, exerça influência Discreta (p valor = 0,0543), ou nenhuma influência, no acréscimo nominal da incidência global de colônias resistentes aos antimicrobianos analisados. Corroboram com esta conclusão, a evidência análoga dos contrastes com os pontos de efluentes não hospitalares com pontos testados no corpo receptor.

A Tabela 16 consta o resumo das testagens da hipótese, sendo a afirmação positiva necessárias em todos os testes para confirmação da hipótese original: “Os efluentes hospitalares exercem influência no rio Batateira no quesito incidência de isolados por densidade de resistência antimicrobiana.”

Tabela 16 – Resumo da testagem da hipótese original para incidência global do fenótipo de resistência aos antimicrobianos

Hipótese	Ho	p valor	Confirmação Hipótese Inicial
Existe DIFERENÇA Significativa no Quesito testado antes e depois do lançamento do efluente do sistema de lagoas de estabilização no corpo receptor	P1=P2	0,0543	Não
Existe DIFERENÇA Significativa no Quesito testado entre os pontos a jusante dos Efluentes Hospitalares e a montante do lançamento do efluente do sistema de lagoas de estabilização no corpo receptor	P1=P4=P5=P7	0,3252	Não
Existe SEMELHANÇA Significativa no Quesito testado entre os pontos a jusante dos Efluentes Hospitalares e a jusante do lançamento do efluente do sistema de lagoas de estabilização no corpo receptor	P2=P4=P5=P7	0,9523	Sim

Existe DIFERENÇA Significativa no Quesito testado entre os pontos a Montante dos Efluentes Hospitalares e a jusantes do lançamento do efluente do sistema de lagoas de estabilização no corpo receptor	P2=P3=P6=P8	0,0005	Sim
Existe DIFERENÇA Significativa no Quesito testado entre os pontos a Montante e a jusante dos Efluente Hospitalar na unidae "A"	P3=P4	0,0091	Sim
Existe DIFERENÇA Significativa no Quesito testado entre os pontos a Montante e a jusante dos Efluente Hospitalar na unidae "B"	P5=P6	0,0202	Sim
Existe DIFERENÇS Significativa no Quesito testado entre os pontos a Montante e a jusante dos Efluente Hospitalar na unidae "C"	P7=P8	<0,0001	Sim

Fonte: pesquisa direta, 2018.

8.2.6 Análise quanto à incidência de resistência por classe de antibióticos

Quanto ao perfil de resistência estratificado por classes de antibióticos, testando sua incidência nos pontos analisados, seguiu-se a mesma linha de testagem de hipótese correlacionando o fluxo hídrico da rede de saneamento de Juazeiro do Norte e do rio Batateira. O modelo de testagem assume o mesmo da análise anterior, admitido grau de Confiança de 95% nos testes não paramétricos para amostras independentes.

A análise de variância inicial envolve todos os pontos dentro do fluxo, testados de forma isolada por classes de antibióticos, sendo elas: Penicilinas, Carbapenêmicos, Glicopeptídeos, Cefalosporinas, Quinolonas, Polimixinas, Licosamidas, Aminoglicosídeos, Sulfonamidas e Antituberculosos.

O teste inicial aponta que as classes de carbapenêmicos e glicopeptídeos trazem diferenças significativas entres os pontos de coleta do estudo (Tabela 17), tendo as demais classes probabilidade de ocorrência da hipótese nula superior ao valor de significância adotado.

A partir desta informação foi possível selecionar as classes destacadas como marcadores para testar a hipótese de influência dos efluentes hospitalares na

incidência estratificada para cada classe de antimicrobiano no ponto a jusante dos lançamentos do sistema Malva.

Tabela 17 – Análise de variância por classe antibiótica entre todos os pontos testados

GRUPOS ATB	PENICILINAS	CARBAPENÊMICOS	GLICOPEPTÍDEOS	CEFALOSPORINA	QUINOLONAS
H	12,3415	31,3050	27,8688	5,5463	4,3255
Graus de liberdade	7	7	7	7	7
(p) Kruskal-Wallis	0,0899	0,0001	0,0002	0,5936	0,7416

Fonte: pesquisa direta, 2018.

8.2.7 Testagem dos Carbapenêmicos

Neste ponto do estudo busca-se analisar a hipótese inicial: “Os efluentes hospitalares exercem influência no rio Batateira no quesito incidência de resistência por classe de antibióticos dos carbapenêmicos”.

Os testes das hipóteses nulas na comparação de interesses sugere intensa influência dos pontos P4, P5 e P7 no ponto P2 quanto ao critério em baila, com probabilidade e equivalência na ordem de 68,94% (Tabela 18). A análise dos pontos de contrastes a montante dos lançamentos dos efluentes reforçam esta hipótese no momento que revelam o menor p-valor de ocorrência da hipótese de igualdade com o ponto P2, ao passo que o p-valor das comparações de P1 com P4, P5, P7 abraçam a ideia de diferença nas incidências de resistências a carbapenêmicos nos isolados analisados.

Tabela 18 – Comparação Newman dos pontos testados por seleção de interesse

	Montante da LE (MLE)				Jusante da LE(JLE)			
	Comparações Newman-Keuls	Dif. Postos	p-valor	Teste da Ho	Comparações Newman-Keuls	Dif. Postos	p-valor	Teste da Ho
Montante s EH	Pontos (1 e 3)	2,9167	0,7759	NÃO Rejeitar Hipótese nula	Pontos (2 e 3)	28,5357	0,0041	REJEITAR Hipótese nula
	Pontos (1 e 6)	1,4583	0,8906		Pontos (2 e 6)	24,1607	0,0191	
	Pontos (1 e 8)	2,9167	0,8136		Pontos (2 e 8)	28,5357	0,0184	
	Pontos (1,3,6,8)	Ho	0,6617		Pontos (2,3,6,8)	Ho	0,0005	

Jusantes EH	Pontos (1 e 4)	23,1667	0,0146	REJEITAR Hipótese nula	Pontos (2 e 4)	2.4524	0,7885	NÃO Rejeitar Hipótese nula
	Pontos (1 e 5)	29,8056	0,0036		Pontos (2 e 5)	4.1865	0,6733	
	Pontos (1 e 7)	19,1742	0,0481		Pontos (2 e 7)	6.4448	0,4912	
	Pontos (1,4,5,7)	Ho	0,0072		Pontos (2,4,5,7)	Ho	0,6894	

Fonte: pesquisa direta, 2018.

8.2.8 Carbapenêmicos: comparações P1 X P4, P5, P7

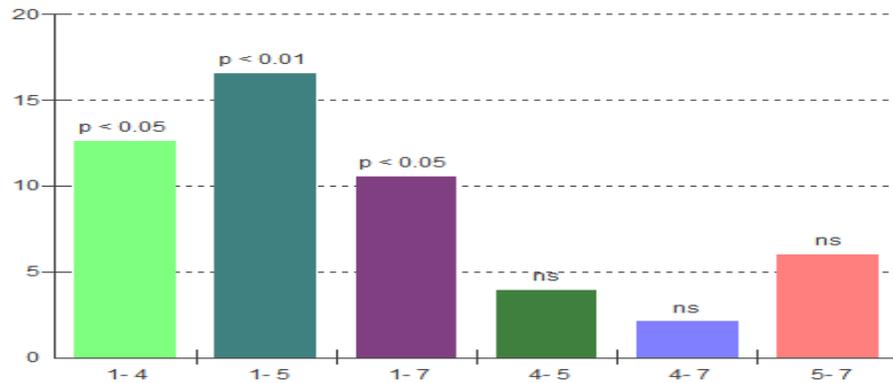
É possível percebermos, por observação nas diferenças das médias dos pontos comparados (Gráfico 7), que P4 e P5 correspondentes dos lançamentos das unidades A e B respectivamente, colaboram com maior intensidade na incidência de cepas resistentes aos carbapenêmicos no ponto P2. Considerando o contraste entre a probabilidade ocorrência da hipótese de igualdade entre os pontos jusantes dos efluentes hospitalares com o ponto a jusante do sistema de lagoas de estabilização, assumindo p-valor de 0,6894 (Tabela 20) e a probabilidade quando comparada com o correspondente jusante no corpo receptor (p-valor 0,0072) (Tabela 19).

Tabela 19 – Análise de Variância (Kruskal Wallis) incidência de resistência à carbapenêmicos, comparações (P1, P4, P5, P7)

Teste de Variância – Kruskal Wallis – Carbapenêmicos		
H =		12.0586
Graus de liberdade =		3
(p) Kruskal-Wallis =		0,0072
P1 (posto médio) =		13,0417
P4 (posto médio) =		25,6667
P5 (posto médio) =		29,5556
P7 (posto médio) =		23,5909
Comparações Student-Newman-Keuls	Dif. Postos	p-valor
PONTOS(1 e 4) =	12.6250	0,0161
PONTOS (1 e 5) =	16,5139	0,0036
PONTOS(1 e 7) =	10.5492	0,0491
PONTOS(4 e 5) =	3.8889	0,4924
PONTOS(4 e 7) =	2.0758	0,6987
PONTOS(5 e 7) =	5.9646	0,3016

Fonte: pesquisa direta, 2018.

Gráfico 7 – p valor e Diferença da média dos pontos P1, P4, P5 e P7 (Teste de Kruskal Wallis)



Fonte: pesquisa direta, 2018.

8.2.9 Carbapenêmicos: comparações (P2 X P4, P5, P7)

Os isolados obtidos a partir das amostras retiradas do ponto P2 a jusante do sistema de lagoas de estabilização apontam para paridades significativas de incidência quando comparadas aos pontos a Jusante dos efluentes hospitalares (P4, P5 e P7), sugerindo que haja uma correlação entre os despejos destas unidades com o perfil de resistência a carbapenêmicos superiores ao ponto P2, no momento que percebe-se transformações na incidência do fenótipo testado, em relação as comparações dos mesmos pontos P4, P5 e P7 com P1.

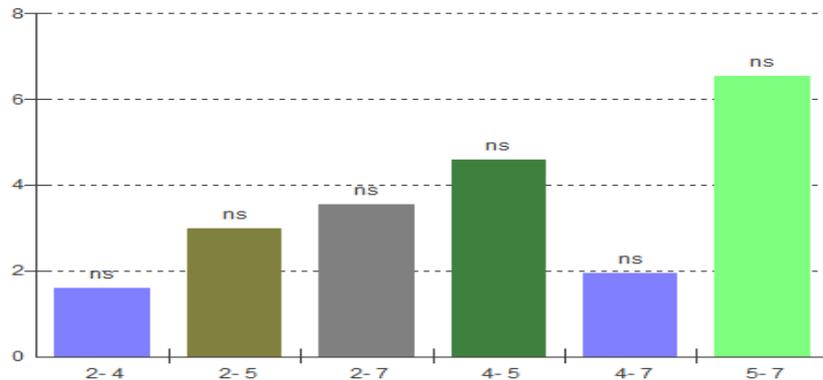
Embora a assertiva corrobore com a hipótese inicial, a ocorrência do fenótipo de resistência à carbapenêmicos em P1 sugere que o rio Batateira mantenha contatos com cargas anteriores a zona de estudo capaz de prover pressão seletiva para esta qualidade de resistência.

Tabela 20 – Análise de Variância (Kruskal Wallis): incidência de resistência à carbapenêmicos, comparações (P2, P4, P5, P7)

Teste de Variância - Kruskal Wallis – Carbapenêmicos	
H =	1.4693
Graus de liberdade =	3
(p) Kruskal-Wallis =	0,6894

Fonte: pesquisa direta, 2018.

Gráfico 8 – p valor e Diferença da média dos pontos P2, P4, P5 e P7 (teste de Kruskal Wallis)



Fonte: pesquisa direta, 2018.

8.2.10 Carbapenêmicos: comparações (P2) X (P3 x P6 x P8)

Seguindo o mesmo princípio utilizado nas testagens da incidência global de isolados por densidade de resistência antimicrobiana, a confirmação da hipótese de influência dos lançamentos hospitalares no fenótipo de resistência estratificada para carbapenêmicos também necessita de comparações por antítese do ponto P2 com os pontos a montante dos despejos das unidades estudadas, no intuito de verificar as especificidades da característica de resistência em pauta aos pontos jusantes à desembocadura dos rejeitos hídricos das unidades A, B e C, conferindo-lhes, por exclusão das relações de similaridade dos pontos P3, P6 e P8 com P2. Fato que torna-se patente na observação da Tabela 21, onde o teste de variância de Kruskal Wallis aponta para um alcance da probabilidade de ocorrência da hipótese de igualdade inferior a 0,05%.

Tabela 21 – Análise de Variância (Kruskal Wallis): incidência de resistência à carbapenêmicos, comparações (P2, P3, P6, P8)

Teste de Variância - Kruskal Wallis – Carbapenêmicos		
H =		17,8795
Graus de liberdade		3
(p) Kruskal-Wallis		0,0005
Comparações Student-Newman-Keuls	Dif. Postos	p-valor

Pontos (2 e 3)	12.9643	0,0400
Pontos (2 e 6)	10.9018	0,0196
Pontos (2 e 8)	12.9643	0,0182
Pontos (3 e 6)	2.0625	0,6870
Pontos (3 e 8)	1.2000	0,1201
Pontos (6 e 8)	2.0625	0,7313

Fonte: pesquisa direta, 2018.

8.2.11 Carbapenêmicos: comparações (P1 x P2); (P3 x P4); (P5 x P6); (P7 x P8)

Os pontos comparados dois a dois pelos testes U de Mann Whitney revelam as diferenças proporcionais de ocorrência da hipótese de igualdade inferiores a 1%, sugerindo influência significativa dos pontos P4, P5 e P7, na modificação da intensidade do quesito em pauta nos demais pontos abordados.

Assim, percebem-se alterações na passagem de P1 para P2, diferenças nas densidades de P4, P5 e P7 quando comparadas com P1, mas, semelhanças quando comparados com o P2. A testagem dos pontos de contraste a montante dos lançamentos hospitalares corroboram com a observação anterior quando analisadas as diferenças na distribuição das médias por quartis e probabilidades de ocorrência da hipótese de igualdade entre os pontos P2 quando comparadas com P3, P6 e P8 com p-valor de 0,0005. A análise de variância dos pontos testados dois a dois dentro do fluxo da rede sanitária somam evidências para confirmação da hipótese inicial.

Tabela 22 – Análise de Variância (Mann Whitney) comparações dois a dois para incidência do fenótipo de resistência aos carbapenêmicos

Resultados	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8
Soma dos Postos (Ri)	107.5	243.5	63.0	168.0	106.0	47.0	108.5	27.5
U =		29.50		18.00		11.00		12.50
p-valor (unilateral) =		0,0025		0,0053		0,0081		0,0446
p-valor (bilateral) =		0,0051		0,0105		0,0161		0,0481

Fonte: pesquisa direta, 2018.

A Tabela 23 demonstra o resumo das testagem da hipótese, sendo a afirmação positiva necessárias em todos os testes para confirmação da hipótese original: “Os efluentes hospitalares exercem influência no rio Batateira no quesito incidência de resistência por classe de antibióticos dos carbapenêmicos.” Neste quesito, percebe-se que a incidência do fenótipo de resistência à classe de antimicrobiano estudada mantém intimidade entre os efluentes hospitalares e o leito do corpo receptor suficientes para sugerir que haja uma relação de influência nas transformações do perfil microbiano no corpo d’água exercida pelos resíduos hídricos hospitalares.

Tabela 23 – Resumo da testagem da hipótese original para incidência do fenótipo de resistência à classe dos Carbapenêmicos

Hipótese	Ho	teste	p valor	Confirmação Hipótese Inicial
Existe DIFERENÇA Significativa no Quesito testado a montante e a jusante do lançamento do efluente no corpo receptor	P1=P2	Análise de Variância (U de Mann-Whitney)	0,0051	SIM
Existe DIFERENÇA Significativa no Quesito testado entre os pontos a jusante dos Efluentes Hospitalares e a montante do lançamento dos efluentes do sistema de lagoas de estabilização no corpo receptor	P1=P4=P5=P7	Análise de Variância (Kruskal Wallis)	0,0072	SIM
Existe SEMELHANÇA Significativa no Quesito testado entre os pontos a jusante dos Efluentes Hospitalares e a jusante do lançamento dos efluentes do sistema de lagoas de estabilização no corpo receptor	P2=P4=P5=P7	Análise de Variância (Kruskal Wallis)	0,6894	SIM
Existe DIFERENÇA Significativa no Quesito testado entre os pontos a Montante dos Efluentes Hospitalares e a jusantes do lançamento dos efluentes do sistema de lagoas de estabilização no corpo receptor	P2=P3=P6=P8	Análise de Variância (Kruskal wallis)	0,0005	SIM

Existe DIFERENÇA Significativa no Quesito testado entre os pontos a Montante e a jusante dos Efluente Hospitalar na unidaae "A"	P3=P4	Análise de Variância (U de Mann-Whitney)	0,0105	SIM
Existe DIFERENÇA Significativa no Quesito testado entre os pontos a Montante e a jusante dos Efluente Hospitalar na unidaae "B"	P5=P6	Análise de Variância (U de Mann-Whitney)	0,0161	SIM
Existe DIFERENÇAS Significativa no Quesito testado entre os pontos a Montante e a jusante dos Efluente Hospitalar na unidaae "C"	P7=P8	Análise de Variância (U de Mann-Whitney)	0,0481	SIM

Fonte: pesquisa direta, 2018.

8.3 Testagem dos Glicopeptídeos

8.3.1 Glicopeptídeos: comparações (P1) X (P4 x P5 x P7)

A sequência de testagens aqui seguiu a mesma lógica para os carbapenêmicos, sendo a formulação da Hipótese inicial similar a classe antibiótica anteriormente testada. “Os efluentes hospitalares exercem influência no rio Batateira no quesito incidência de resistência por classe de antibióticos dos Glicopeptídeos.”

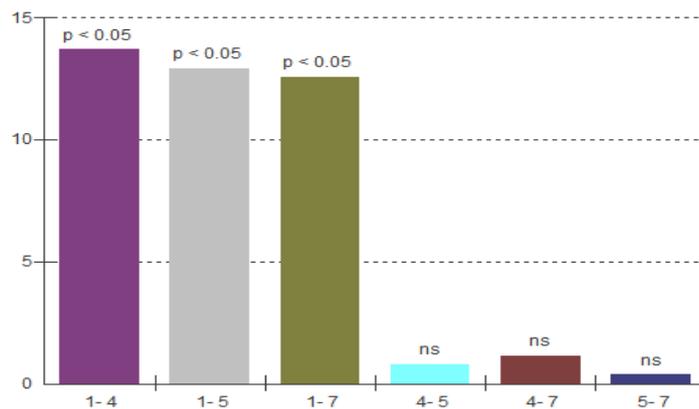
A análise de variância nas comparações dos pontos a jusante dos lançamentos hospitalares com P1 sinalizam para a rejeição da hipótese de igualdade com p-valor inferior a 0,0110 (Tabela 24), e diferenças entre as médias dos postos superiores a 12,00. Enquanto a comparação entre os mesmos pontos jusantes dos efluentes hospitalares com P2 que revela elevado probabilidade da hipótese nula, na ordem de 97,92% (Tabela 25) sugerindo a influência de P4, P5 e P7 no fluxo do leito do rio quanto ao critério testado.

Tabela 24 – Análise de Variância (Kruskal Wallis) incidência de resistência aos glicopeptídeos, comparações (P1, P4, P5, P7)

Teste de Variância – Kruskal Wallis – GLICOPEPTÍDEOS		
H =		11.1326
Graus de liberdade =		3
(p) Kruskal-Wallis =		0,0110
P 1 (posto médio) =		12.2000
P 4 (posto médio) =		25,6818
P 5 (posto médio) =		24,9000
P 7 (posto médio) =		24,5417
Comparações Student-Newman-Keuls	Dif. Postos	p-valor
PONTOS (1 e 4) =	13,6818	0,0126
PONTOS (1 e 5) =	12,9000	0,0216
PONTOS (1 e 7) =	12,5417	0,0197
PONTOS (4 e 5) =	0,7818	0,8867
PONTOS (4 e 7) =	1.1402	0,8278
PONTOS (5 e 7) =	3.583	0,9469

Fonte: pesquisa direta, 2018.

Gráfico 9 – p valor e Diferença da média dos pontos P1, P4, P5 e P7 (teste de Kruskal Wallis)



Fonte: pesquisa direta, 2018.

Na observação da Tabela 25 percebe-se relevante valor da probabilidade de ocorrência da hipótese de igualdade (97,92%), quando comparada a incidência do fenótipo de resistência aos glicopeptídeos nos pontos jusantes dos rejeitos hídricos das unidades estudadas com o corpo d'água do rio Batateira a jusante do sistema

de lagoas de estabilização.

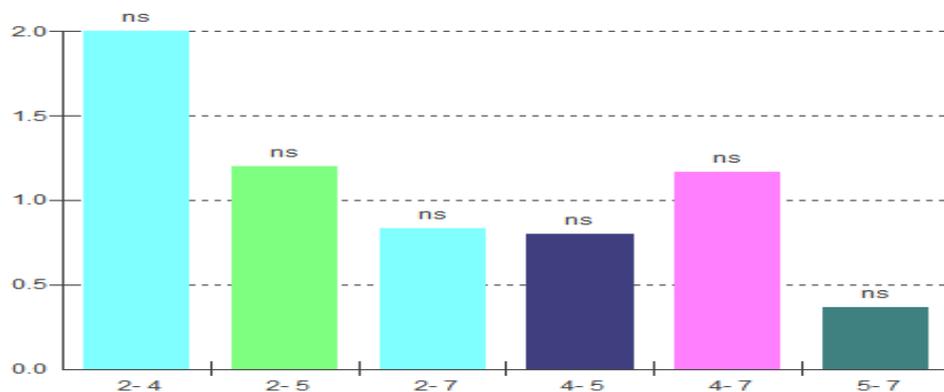
8.3.2 Glicopeptídeos: comparações (P2) X (P4 x P5 x P7)

Tabela 25 – Análise de Variância (Kruskal Wallis) incidência de resistência aos glicopeptídeos, comparações (P2, P4, P5, P7)

Teste de Variância – Kruskal Wallis – GLICOPEPTÍDEOS	
H =	0,1899
Graus de liberdade =	3
(p) Kruskal-Wallis =	0,9792

Fonte: pesquisa direta, 2018.

Gráfico 10 – p valor e Diferença da média dos pontos P2, P4, P5 e P7 (teste de Kruskal Wallis)



Fonte: pesquisa direta, 2018.

8.3.3 Glicopeptídeos: comparações (P2) X (P3 x P6 x P8)

É importante também a composição de testagem da contraprova de comparação entre os pontos P3, P6 e P8 com P2, no afã de eliminarmos a possibilidade de interferência destes na contribuição com fenótipo de resistência proposto com na hipótese inicial. Os dados obtidos nestas testagens (Tabela 26) sugerem diferenças significativas quanto ao perfil estudado com p-valor assumindo a ordem $p=0,0005$ de probabilidade da hipótese de igualdade.

Tabela 26: Análise de Variância (Kruskal Wallis) incidência de resistência aos glicopeptídeos, comparações (P2, P3, P6, P8)

Teste de Variância – Kruskal Wallis – GLICOPEPTÍDEOS		
H =		136.573
Graus de liberdade =		3
(p) Kruskal-Wallis =		0,0005
P2 (posto médio) =		222.273
P3 (posto médio) =		13,50001
P6 (posto médio) =		13,50002
P8 (posto médio) =		13,50000
Comparações Student-Newman-Keuls	Dif. Postos	p-valor
Pontos (2 e 3) =	8.7173	0,0543
Pontos (2 e 6) =	8.7653	0,0668
Pontos (2 e 8) =	8.7823	0,0453

Fonte: pesquisa direta, 2018.

8.3.4 Glicopeptídeos: comparações (P1 X P2); (P3 X P4); (P5 X P6); (P7 X P8)

Para o mesmo quesito os pontos testados dois a dois a Tabela 27 nos conduzem para rejeição da hipótese de nula e a confirmação da hipótese inicial do quesito em baila, estando o p-valor inferior ao ponto crítico de significância de igualdade quando comparados P1 e P2 (p valor =0,0346), e evidencia as diferenças na incidência do fenótipo de resistência para glicopeptídeos entre os pontos montantes e jusantes correspondentes a cada unidade hospitalar.

Tabela 27 – Análise de Variância (Mann Whitney) comparações dois a dois para incidência do fenótipo de resistência aos glicopeptídeos

Resultados	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8
Tamanho da amostra	10	11	7	11	10	6	12	8
Soma dos Postos (Ri)	80.0	151.0	42.0	129.0	103.0	33.0	154.0	56.0
Mediana =	1.00	2.00	1.00	2.00	2.00	1.00	2.00	1.00

U =	25.00	14.00	12.00	20.00
p-valor (unilateral) =	0,0173	0,0132	0,0254	0,0154
p-valor (bilateral) =	0,0346	0,0265	0,0409	0,0308

Fonte: pesquisa direta, 2018.

Na Tabela 28 consta o resumo das testagem da hipótese, sendo a afirmação positiva necessárias em todos os testes para confirmação da hipótese original: “Os efluentes hospitalares exercem influência no rio Batateira no quesito incidência de resistência por classe de antibióticos dos Glicopeptídeos”. Embora tenha ficado patente tal relação, o número percentual de incidência do fenótipo de resistência aos glicopeptídeos não mostrou-se mais expressivo que a ocorrência de resistência aos carbapenêmicos se comparados ao número total de isolados resistentes.

Tabela 28 – Análise de Variância (Mann Whitney) comparações dois a dois para incidência do fenótipo de resistência aos glicopeptídeos

Hipótese	Ho	teste	p valor	Confirmação Hipótese Inicial
Existe DIFERENÇAS Significativa no Quesito testado a montante e a jusante do lançamento do efluente no corpo receptor	P1=P2	Análise de Variância (U de Mann-Whitney)	0,0346	SIM
Existe DIFERENÇAS Significativa no Quesito testado entre os pontos a jusante dos Efluentes Hospitalares e a montante do lançamento dos efluentes do sistema de lagoas de estabilização no corpo receptor	P1=P4=P5=P7	Análise de Variância (Kruskal Wallis)	0,011	SIM
Existe SEMELHANÇA Significativa no Quesito testado entre os pontos a jusante dos Efluentes Hospitalares e a jusante do lançamento dos efluentes do sistema de lagoas de estabilização no corpo receptor	P2=P4=P5=P7	Análise de Variância (Kruskal Wallis)	0,9792	SIM
Existe DIFERENÇAS Significativa no Quesito testado entre os pontos a Montante dos Efluentes Hospitalares e a jusantes do lançamento dos efluentes do sistema de lagoas de estabilização no corpo receptor	P2=P3=P6=P8	Análise de Variância (Kruskal Wallis)	0,0034	SIM

Existe DIFERENÇAS Significativa no Quesito testado entre os pontos a Montante e a jusante dos Efluente Hospitalar na unidae "A"	P3=P4	Análise de Variância (U de Mann-Whitney)	0,0265	SIM
Existe DIFERENÇAS Significativa no Quesito testado entre os pontos a Montante e a jusante dos Efluente Hospitalar na unidae "B"	P5=P6	Análise de Variância (U de Mann-Whitney)	0,0409	SIM
Existe DIFERENÇAS Significativa no Quesito testado entre os pontos a Montante e a jusante dos Efluente Hospitalar na unidae "C"	P7=P8	Análise de Variância (U de Mann-Whitney)	0,0308	SIM

Fonte: pesquisa direta, 2018.

Quanto às classes das polimixinas, aminoglicosídeos, licosaminas e antituberculosos não apresentaram incidências de resistências antimicrobianas nos isolados que representassem significância estatística, sugerindo que estes antimicrobianos ainda não tenham utilização com amplitude que represente quantidade suficiente para gerar traços de seleção de genes de resistência.

9 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A construção deste trabalho conduz a uma jornada para repensarmos as formas de interações com o meio ambiente, geradas por atividades antrópicas impossíveis de serem imaginadas a um século atrás. Estas relações estão transformando o mundo que conhecemos, este “pálido ponto azul suspenso por um raio de sol”, de forma cada vez mais rápida e intensa. Nós, os seres humanos, tomados na história deste planeta como o ápice da escala evolutiva somos os principais protagonistas destas transformações, e ao mesmo tempo os grandes responsáveis, pelo menos neste momento, pelo desenrolar do futuro da vida neste planeta.

Antes da era dos antibióticos, há mais de um século, praticamente nenhuma bactéria isolada era portadora de genes de resistência aos antibióticos mais utilizados hoje. No entanto, depois de tantos anos de utilização destes químicos, mais de 50% das espécies de bactérias isoladas em estudos clínicos nos países desenvolvidos são resistentes a algum tipo de antimicrobiano (SHANAHAN, 1994). O uso de antibióticos tem provocado uma importante mudança ambiental e ecológica, dando lugar a uma modificação nos perfis de sensibilidade dos microrganismos.

O consumo de antibióticos, na forma de tratamento das comorbidades humanas, tem se apresentado como tecnologia química de ampla utilização. São nestes ambientes onde se reserva as substâncias mais específicas que representam as últimas linhas de defesa contra infecções provocadas por patógenos que outrora não representaria uma ameaça à saúde humana.

Estas alterações têm levado cada vez mais a comunidade científica ao dever de entender e propor alternativas sustentáveis para o fenômeno. Os dados observados neste trabalho detalham aspectos particulares desta relação do homem no espaço geográfico circunscrito a Juazeiro do Norte, no tocante a atividade de saúde e seus resíduos. Partindo do questionamento inicial se os lançamentos de efluentes hospitalares exercem algum impacto no corpo receptor (rio Batateira)? Foram obtidas as seguintes conclusões:

As análises revelaram um rio Batateira, na região dos pontos estudados, um ambiente com microflora bastante diversificada, em especial no tocante as características de resistência aos antimicrobianos.

O tratamento estatístico não apontou diferenças quanto a incidência de cepas por densidade de resistência a antibióticos nos pontos a jusante e a montante do lançamento do sistema de lagoa de estabilização no corpo receptor, embora os testes tenham registrado níveis que sugiram sutil diferença (94,6%, com p valor 0,056) conforme verificado na Tabela 5, estes não encontram-se dentro dos níveis de significância assumidos neste estudo (95%). Tal propositura indica possíveis influências sofridas pelo rio em pontos de lançamentos anteriores aos estudados.

Estas influências podem ser representadas pelo consumo de antimicrobianos no ambiente doméstico, em serviços de saúde ou mesmo por sua utilização na pecuária ou avicultura, atividades nas quais o uso destes produtos tem registrado proporções volumosas dignas de estudos mais aprofundados e que merecem maior atenção das autoridades sanitárias.

As semelhanças na incidência de isolados com as mesmas densidades de resistência entre os pontos P1, P4, P5 e P7 (Tabela 10; Gráfico 3), refuta a ideia de que as águas do rio Batateira cheguem a cidade de Juazeiro do Norte com perfil diferente suficientemente para contrastar com as características de suscetibilidade dos efluentes hospitalares deste município.

Importante ressaltarmos que a característica de densidade de resistência também sofre pressão seletiva provocada pelos resíduos de antimicrobianos presentes nos efluentes domésticos. Nos dias atuais existe um amplo debate acerca de quais especialidades farmacêuticas contribuem de forma mais clara com o surgimento de bactérias multiresistentes, embora atividades como a pecuária e a agricultura usem doses subterapêuticas, sua utilização contínua, incluindo não só o tratamento veterinário, mas também como fator de crescimento de animais, contribuem para a formação de ambientes seletivos estáveis e propícios para o desenvolvimento da microflora alvo deste estudo (TEUBER, 2001) Também, não incomumente as fezes de animais, ricas em resíduos do metabolismo destes indivíduos, são utilizadas na agricultura como material de adubação, criando um “loop” positivo na formação dos ambientes seletivos. Não fica difícil propor que o rio Batateira mereça uma análise mais detalhada ao longo de seu curso, assim como uma atividade de vigilância mais pormenorizada.

Embora a ampla utilização de antimicrobianos nas formas já citadas contribuam para o surgimento das características de resistência, a amplitude de

especialidades farmacêuticas que compõem o espectro deste perfil de resistência pode revelar muito sobre as origens desta qualidade nos microorganismos presentes no ambiente, e quais atividades antrópicas contribuem mais para esta formação. Esta perspectiva também serviu de substrato para este estudo que foi transparentemente reveladora em suas observações.

A testagem por análise de variância, quanto a incidência de resistência por classe de antibiótico nas colônias isoladas, quando comparadas entre os pontos P1 e P2, sugerem diferenças significativas dentro das classes dos Carbapenêmicos e dos glicopeptídeos dignas de apontamento, conforme observado nas Tabelas 22 e 27 respectivamente. As comparações desta qualidade nos pontos ulteriores aos lançamentos hospitalares com os pontos P1 e P2 registraram diferenças, e os isolados oriundos das águas superficiais coletadas a montante do lançamento do sistema de lagos de estabilização registraram semelhanças com os isolados da jusante respectiva.

A análise dos Pontos P3, P6 e P8 apresentadas como contraste de interesse reforçaram a característica da carga de microorganismos dos efluentes hospitalares por rejeição de igualdade com seus correspondentes jusantes dentro do fluxo da rede sanitária e com o ponto P2 simultaneamente (Tabelas 23 e 28).

Não se pode furtar desta observação a relevante probabilidade de ocorrência da propositura sustentada pela ideia de que os resíduos hídricos das unidades hospitalares da cidade de Juazeiro do Norte influenciam mudanças nos perfis de suscetibilidade da microflora do rio Batateira, ampliando o espectro de classes de antimicrobianos aos quais estas colônias apresentam resistência.

Notadamente a utilização de fármacos específicos no tratamento de comorbidades em âmbito hospitalar, como vancomicina, imipenem, meropenem e outros antibióticos das classes dos carbapenêmicos e glicopeptídeos contribuem para a formação de uma microflora diferente nas regiões estudadas, seja criando um ambiente de pressão seletiva elevada para a característica de resistências a estas substâncias, ou ainda consecutivamente disseminando genes de resistência aos microorganismos que coabitam os ambientes correspondentes ao fluxo hídrico alvo do estudo, mecanismos que necessitam de maior aprofundamento de análise para a região.

Sobressalta a percepção de que a característica de incidência de resistência aos carbapenêmicos e glicopeptídeos no corpo receptor dos efluentes, está intimamente ligada ao perfil dos lançamentos das unidades A e B, sugerindo que haja uma influência mais significativa destas unidades nas transformações da microflora do rio Batateira para colônias mais resistentes aos fármacos destas classes de antimicrobianos. Destarte uma grande parte da dispersão e evolução de organismos bacterianos resistentes a antibióticos está relacionada a ambientes aquáticos.

A água constitui não somente um meio de disseminação de organismos resistentes aos antibióticos entre populações humanas e animal, mas também a via pela qual genes de resistência são introduzidos no ecossistema de bactérias naturais alterando a microbiota ambiental. A resistência a antibióticos tem sido observado em vários ambientes aquáticos incluindo rios, áreas costeiras, esgoto doméstico, esgoto hospitalar, sedimentos, águas superficiais, lagos, oceanos e água potável (BAQUERO, 2008).

Muito pouco tem sido feito para elucidar o papel de biofilme bacteriano em ambientes aquáticos, bem como na resistência aos antibióticos. O fenótipo de resistência em biofilmes bacterianos, efetivamente, protege os microrganismos de eventos de seleção causada pela presença de antibiótico livre, que provavelmente age de forma mais eficaz em bactérias planctônicas (BAQUERO, 2008).

Se alterações antrópicas do ambiente podem enriquecer a população de microrganismos resistentes e facilitar a transferência de genes de resistência para patógenos humanos, a investigação de microrganismos da água pode auxiliar no entendimento de mecanismos de resistência a antibióticos e estudos futuros.

Torna-se evidente a relevância da detecção de genes de resistência a partir de bactérias presentes na natureza, pois podem refletir a origem dos mecanismos de resistência observados no ambiente hospitalar. Alguns autores sugerem que a utilização de antibióticos no ambiente, em baixas concentrações, favorece a seleção de clones resistentes e, talvez, seja este o motivo pelo qual um grande número de bactérias seja resistente a múltiplos antibióticos, incluindo as principais classes de medicamentos utilizadas na clínica para o tratamento das infecções (DAVIES, 2010).

Ainda, a transferência de plasmídeos, capazes de carregar mais de um gene

de resistência associados, facilita a transmissão destes mecanismos de resistência entre as bactérias, agravando ainda mais o problema. Em estudos com amostras de águas superficiais foi demonstrado que as principais famílias bacterianas encontradas assemelham-se àquelas isoladas no ambiente clínico (BAQUERO, 2004), as quais, frequentemente, estão relacionadas a surtos de multiresistência aos antibióticos, indicando a transposição dos mecanismos de resistência.

Estes resultados corroboram com estudos anteriores que já haviam sugerido este paralelismo entre microrganismos patogênicos clinicamente relevantes. Ainda mais curioso é o fato de microrganismos presentes na água apresentarem mecanismos de resistência ainda não detectados na clínica (GONZALES-CANDELAS, 2017), chamando atenção para a possibilidade destes genes migrarem do ambiente e passarem a ser responsáveis pelo desenvolvimento de resistência em patógenos humanos.

O surgimento de resistência aos antibióticos tem evoluído muito rapidamente, e o meio ambiente parece estar intimamente relacionado à transmissão destes genes do ambiente para a clínica, sendo considerado um imenso reservatório de genes de resistência. Assim, o cuidado com meio ambiente é passo fundamental no processo de seleção de clones multiresistentes que podem chegar ao ambiente hospitalar. Além disso, o uso não racional de antibióticos em terapias empíricas contribui para o aumento da resistência e devendo ser evitado, seja no ambiente doméstico ou hospitalar.

Esta dicotomia entre tecnologias farmacológicas no tratamento clínico e as transformações sofrida no perfil de resistência ao longo do rio Batateira, trazem consigo a ideia de mudanças na forma que a microbiota da região se relaciona com a população ribeirinha ao longo de seu curso, provocando alterações sensíveis na colonização destes indivíduos. A curto prazo, sem uma investigação mais minuciosa, os impactos desta relação podem não ser mensurados, porém, a médio e longo prazo, os resultados obtidos sugerem que a ampliação do espectro de resistência às classes de antimicrobianos podem significar dificuldades em acesso a terapias outrora mais eficazes, incremento no custo do tratamento de infecções que a cada nova geração poderão exigir fármacos com especificidades que elevam o valor do tratamento clínico, ou que nem sempre podem estar disponíveis.

Outra contribuição relevante concentrada nas informações obtidas, é o alerta

a sociedade quanto a relevância do tema e a oportunidade de repensar as modalidades de tratamento de efluentes hospitalares de forma diferenciada. Conforme Conclui Ferreira (2015), técnicas como a irradiação ultravioleta (UV) e ozonização associados com outras modalidades de tratamento dos efluentes diminuiria a incidência microrganismos resistentes na água, encurtando assim seu ciclo de transferência de multirresistência.

Este trabalho abre espaço para novos questionamentos na relação do uso de medicamentos e seus efeitos no meio ambiente, em especial na Região do Cariri Cearense: Quais efeitos a longo prazo esta influência pode trazer para as comunidades ribeirinhas? Como o perfil de susceptibilidade se apresenta ao longo da Bacia estudada? Tais questionamentos se apresentam como ponto de partida para investigações posteriores.

10 CONCLUSÃO

A análise dos resultados sugere que, considerando a incidência de isolados por densidade de resistência microbiológica aos antibióticos testados, os efluentes hospitalares não apresentam influência significativa, para os parâmetros adotados neste estudo, no perfil de resistência microbiológica das águas do rio Batateira.

Quando consideradas as classes de antimicrobianos testadas separadamente, as observações sugerem que os efluentes hospitalares das unidades públicas de saúde influenciam com a ampliação do perfil de resistência nas águas do rio Batateira às classes de Carbapenêmicos e Glicopeptídeos.

Os efluentes Hospitalares quando comparados aos efluentes domésticos não apresentam diferenças significativas de incidência nominal de isolados com resistência, mas observa-se diferenças na qualidade do espectro de susceptibilidade, tendo os efluentes hospitalares apresentado maior incidência de isolados com resistência à classes de antimicrobianos específicas (Carbapenêmicos e Glicopeptídeos). Sendo as unidades A e B as maiores contribuintes para o fenômeno.

Nas análises envolvendo os pontos P1 e P2, conclui-se que, apesar de apresentarem diferenças nas incidências do fenótipo de resistência, a ocorrência desta característica em P1 sugere que existam influências de lançamentos anteriores ao sistema de lagoas de estabilização (ETE Malva) que estejam relacionados a formação de microbiota resistentes mesmo em classes de antimicrobianos como glicopeptídeos e carbapenêmicos. Reforçando a proposta de necessidade de estudos que alcance os lançamentos oriundos de outras localidades e que envolvam outras atividades antrópicas.

O fenótipo de resistência presente tanto nos efluentes domésticos quanto nos hospitalares surge como alerta à sociedade e aos profissionais em saúde para o uso racional de antibióticos de amplo espectro, utilizando de ótimos critérios clínicos e respeitando as peculiaridades de eficácia para cada tratamento.

Fica patente a necessidade, da sociedade e dos gestores públicos, de repensar as modalidades de tratamento de efluentes hospitalares, tratando-os de forma diferenciada dos efluentes domésticos, implantando técnicas alternativas para

remoção eficiente de subprodutos terapêuticos.

REFERÊNCIAS

AARESTRUP, F. M. **Antimicrobial Resistance in Bacteria of Animal Origin**. Washington: Editora ASM Press, 2005a, p. 454.

AKUTSU, J.; HAMADA, J. **Resíduo de serviço de saúde: avaliação de aspectos qualiquantitativos**. In: Seminário Internacional sobre Resíduos Sólidos Hospitalares, v. 1, Cascavel, 1993.

AMINOV, R. I. Minireview the role of antibiotics and antibiotic resistance. **Environmental Microbiology**, v. 11, n. 12, p. 2970- 2988, 2009.

AMINOV, R.I.; MACKIE, R. I. Evolution and ecology of antibiotic resistance genes. **FEMS microbiology letters**, v. 271, n. 2, p. 147-61, 2007.

ANDREOZZI, R. *et al.* Paracetamol oxidation from aqueous solutions by means of ozonation and H₂O₂/UV system. **Water Research**, v. 37, p. 993-1004, 2003.

ARAÚJO, M. FERNANDES F DE; COSTA, I. A. S. Comunidades microbianas (bacterioplâncton e protozooplâncton) em reservatórios do semi-árido brasileiro. **Oecol. Bras.**, v. 11, n. 3, p. 422-432, 2007.

AUGUSTINHO, L.; FERREIRA, A. R.. **Impactos ambientais dos efluentes líquidos hospitalares no rio Paraguai**, Cáceres - MT. In: SIMPÓSIO SOBRE RECURSOS NATURAIS E SÓCIO-ECONÔMICOS DO PANTANAL – SIMPAN, 4, Anais, Corumbá: Embrapa Pantanal, 2004.

BAIRD, C. **Ed. Química Ambiental**. Porto Alegre: Bookman, 2 ed. 2002.

BAQUERO F. From pieces to patterns: evolutionary engineering in bacterial pathogens. **Nature Reviews Microbiology**, v. 2, p. 510-518, 2004.

BAQUERO, F.; BLÁSQUEZ, J. Evolution of antibiotic resistance – reviews. **TREE**, v. 12, n. 12, p. 482-487, 1997.

BARRAQUÉ, B., FORMIGA-JOHNSON, R. M., e BRITTO, A. L. N. P. The development of water services and their interaction with water resources in European and Brazilian cities. **Hydrology and Earth System Sciences**, v. 12, p. 1153-1164,

2008.

BEAUSSE, J. Selected drugs in solid matrices: A review of environmental occurrence, determination and properties of principal substances. **Horizontal Pharmaceuticals**, v. 26, 36 p., 2004.

BILA, D. M.; DEZOTTI, M. Fármacos no meio ambiente. **Química Nova**, v. 26, p. 523-530, 2003. ISSN 0100-4042.

BIRKETT, J. W.; LESTER, J. N., Eds. Endocrine Disrupters in Wastewater and Sludge Treatment Processes. LLC: USA: **Lewis Publishers CRC Press**, 1. ed. 2003.

BLUME, K. K. *et al.* Water quality assessment of the Sinos River, Southern Brazil. **Brazilian journal of biology**, v. 70, n. 4, p. 1185-93, dez., 2010.

BRENNER, C. G. B. Antimicrobiais sulfametoxazol e trimetroprima em efluente hospitalar: determinação, degradação através de eletrocoagulação e identificação de subprodutos e metabólicos. 2009. 93 p. Dissertação (Mestrado). Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2009.

BRITTO, A. L. N. P.; FORMIGA-JOHNSSON, R. M. **Water governance and climate change in Rio de Janeiro Metropolitan Area: discussing the reduction of urban water supply vulnerability.** City Futures '09: An international Conference on Globalism and Urban Change, Madrid, 4-6 June, 2009.

BUARQUE, Cristovam. **Os Tigres Assustados:** uma viagem pela fronteira dos séculos. Rio de Janeiro: Rosa dos Tempos, 1999.

CAGECE. Relatório anual para informação ao consumidor, 2017, secção Juazeiro do Norte. Disponível em: <<https://www.cagece.com.br/wp-content/uploads/PDF/RelatorioQualidadeAgua/2016/J-L/Juazeiro-do-Norte.pdf>>. Acesso em: 23 maio 2018.

CARBALLA, M. *et al.* Behavior of pharmaceuticals, cosmetics and hormones in a sewage treatment plant. **Water Research**, v. 38, n. 12, p. 2918-2926, 2004. ISSN 0043-1354.

CHOFFNES, Eileen R.; RELMAN, David A.; MACK, Alison. Antibiotic Resistance, Implications for Global Health and Novel Intervention Strategies: Workshop Summary

(2010). **Institute of Medicine of the National Academies the National Academies** Press Washington, D. C., 2010.

CONAMA. **Resolução N. 357, de 17 de março de 2005**. Publicada no DOU, nº 053, de 18 de março de 2005, p. 58-63. Disponível em: <<http://www.mma.gov.br/port/conama/res/res05/res35705.pdf>>. Acesso em: 17 dez. 2017.

CUNHA, A. C.; CUNHA, H. F. A.; SIQUEIRA, E. Q. **Diffuse pollution survey in rivers of southeast of Amapá State – Brazil**. V International Conference on Diffuse/Nonpoint Pollution and Watershed Management, 2001.

DAVIES, J.; DAVIES, D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiology and molecular biology reviews*. **MMBR**, v. 74, n. 3, p. 417-433, set., 2010.

DUPONT, H. L.; STEELE, J. H. Use of antimicrobial agents in animal feeds: implications for human health. **Reviews of infectious diseases**, v. 9, n. 3, p. 447-460, 1987.

FERNANDES, P. Antibacterial discovery and development: the failure of success? **Nature biotechnology**, v. 24, n. 12, p. 1497-1503, dez., 2006.

FINLEY, R. L. *et al.* The scourge of antibiotic resistance: The important role of environment. **Clinical infectious Diseases**, v. 57, n. 5, p. 704-710, 2013.

GALINDO, E. F.; FURTADO, M. de F. R. de G. **Cidades e suas águas: gestão articulada para a sustentabilidade ambiental**. Cadernos Metrópole, n. 15. São Paulo: Ed. PUC/SP, 2006.

GAUTAMA, A. K.; KUMARB, S.; SABUMON, P. C. Preliminary study of physico-chemical treatment options for hospital wastewater. **Journal of Environmental Management**, v. 83, p. 298–306, 2007.

GHISELLI, G. Avaliação da Qualidade das Águas Destinadas ao Abastecimento Público na Região de Campinas: Ocorrência e Determinação dos Interferentes Endócrinos (IE) e Produtos Farmacêuticos e de Higiene Pessoal (PFHP). 181 p. Química Analítica, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2006.

GIL, E. D. S.; MATHIAS, R. O. Classificação e riscos associados aos resíduos químicos-farmacêuticos. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 2, p. 87-93, 2005.

GIULIANI, F.; KOLLER, T.; WURGLER, F. E. *et al.* Detection of genotoxic activity in native hospital waste water by the umuC Test. **Mutatin Research**, Folkestone, England, n. 368, p. 49-57, 1996.

GONZALEZ-CANDELAS, F. *et al.* The Evolution of Antibiotic Resistance. *Genetics and Evolution of Infectious Diseases*, p.305-337,2011. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-384890-1.00012-1>>. Acesso em: 23 mar. 2017.

HEBERER, T. Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data. **Toxicology Letters**, v. 131, n. 1-2, p. 5-17, 2002. ISSN 0378-4274.

IPECE. **Relatório Perfil Municipal**. Juazeiro do Norte, 2017. Disponível em: <http://www.ipece.ce.gov.br/perfil_basico_municipal/2017/Juazeiro_do_Norte.pdf>. Acesso em: 24 maio 2018.

JACOBY, G. A. Mechanisms of resistance to quinolones. **Clinical infectious diseases**, v. 41, n. 2, p. 120- 126, jul., 2005.

JORDÃO, E. P.; PESSOA, C. A. **Tratamento de esgotos domésticos**. 5. ed., 2005. KAPIL, A. The challenge of antibiotic resistance: need to contemplate. **The Indian journal of medical research**, v. 121, n. 2, p. 83-91, fev., 2005.

LA ROSA, A. M. F. *et al.* **Gestão de efluentes de serviços de saúde em Porto Alegre**. In: XXVII Congresso Interamericano de Engenharia Sanitária e Ambiental. Anais ABES. Associação de Brasileira de Engenharia Sanitária e Ambiental. Porto Alegre, 2000.

LAGATOLLA, C. *et al.* Endemic carbapenem: resistente *Pseudomonas aeruginosa* with acquired metallo- β -lactamase determinants in European. **Hospital Emerg Infect Dis**, v. 10, p. 535-538, 2004.

LEPRAT, E. **Les effluents liquides hospitaliers: vers une meilleure maitrise. 3ème Journée du réseau régional d'hygiène de Basse-Normandie. Résumés des interventions**, 1999, p. 2. Disponível em:<<http://www.pharmacie.unicaen.fr/rrh/resj3/Res2.htm>>. Acesso: 24 out., 2017.

MACHADO-HOMEM, J. C. M. *Les Effluents Hospitaliers*. Paris: Université Louis Pasteur. **Institut Mécanique des Fluides**, 1986.

MARTÍNEZ, J. L. Antibiotics and antibiotic resistance genes in natural environments. **Science** (New York, N.Y.), v. 321, n. 5887, p. 365-77, 18 jul. 2008.

MARTÍNEZ, J. L.; BAQUERO, F. Emergence and spread of antibiotic resistance : setting a parameter space. **Upsala journal of medical sciences**, v. 119, n. 2, p. 68-77, maio, 2014.

MARTÍNEZ, J. L.; COQUE, T. M.; BAQUERO, F. What is a resistance gene? Ranking risk in resistomes, **Nature reviews Microbiology**, v. 13, n. 2, p. 116-123, 2015.

MÉNDEZ-ARRIAGA, F.; ESPLUGAS, S.; GIMÉNEZ, J. Degradation of the emerging contaminant ibuprofen in water by photo-Fenton. **Water Research**, v. 44, n. 2, p. 589-595, 2010. ISSN 0043-1354.

MERLIN, C. *et al.* Persistence and dissemination of the multiple-antibiotic-resistance plasmid pB10 in the microbial communities of wastewater sludge microcosms. **Water research**, v. 45, n. 9, p. 2897-2905, abr., 2011.

NORMARK, B. H.; NORMARK, S. Evolution and spread of antibiotic resistance. **Journal of internal medicine**, v. 252, n. 2, p. 91-106, ago., 2002.

OBATA, F. Influence of Escherichia coli shiga toxin on the mammalian central nervous system. **Advances in applied microbiology**, v. 71, p. 1-19, jan., 2010.

PASSETO, Wilson. **Dossiê de saneamento: Esgoto é vida**. 5. ed. Curitiba: Cediplac, 2006.

PAZ, M.; MUZIO, H.; GENINI, V. *et al.* Águas residuales de un Centro Hospitalario de Buenos Aires, Argentina. **Hig. Sanid. Ambient.**, v. 4, p. 83-88, 2004.

PERON, K. A. **Validação da metodologia analítica para a determinação do diclofenaco sódico em amostras de esgoto da estação de tratamento da cidade de Araraquara – SP**. 2007. 77 p. Dissertação (Mestrado). Química com área de concentração em analítica, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2007.

PISTOIA, G. D. *et al.* A imagem latente e a química do processamento radiográfico. **Saúde**, v. 30, n. 1-2, p. 12-20, 2004.

PITONDO-SILVA, A. *et al.* High level of resistenceto Aztreonam and Ticarcillin in

Pseudomonas aeruginosa isolated from soil of different crops in Brazil. **Science of the Total Environment**, v. 473-474, p. 155-158, 2014.

REIS FILHO, R. W.; LUVIZOTTO-SANTOS, R.; VIEIRA, E. M. Poluentes Emergentes como Desreguladores Endócrinos. **J. Braz. Soc. Ecotoxicol.**, v. 2, n. 3, p. 283- 288, 2007.

REYES, L. L. Tóxicos ambientais desreguladores do sistema endócrino. **Revista da Faculdade de Medicina de Lisboa**, v. 6, p. 213-225, 2001.

ROSENGREN, L. B. *et al.* Associations between feed and water antimicrobial use in farrow-to-finish swine herds and antimicrobial resistance of fecal *Escherichia coli* from grow-finish pigs. **Microbial drug resistance** (Larchmont, N.Y.), v. 13, n. 4, p. 261-269, jan., 2007.

SANDERSON, H. *et al.* Toxicity classification and evaluation of four pharmaceuticals classes: antibiotics, antineoplastics, cardiovascular, and sex hormones. **Toxicology**, v. 203, n. 1-3, p. 27-40, 2004. ISSN 0300-483X.

SANTOS, L. H. M. L. M. *et al.* Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. **Journal of Hazardous Materials**, v. 175, n. 1-3, p. 45-95, 2010. ISSN 0304-3894.

SHEA, K. M. Antibiotic Resistance: What is the impact of agricultural uses of antibiotics on Children's Health? **Padiatrics**, v. 112, n. 1, p. 253-258, 2003.

SIAGAS. Sistema de Informações de Águas Subterrâneas. **Pesquisa de coordenadas**. 2011. Disponível em: <http://siagasweb.cprm.gov.br/layout/pesquisa_coordenada.php>. Acesso em: 10 jun. 2016.

SILVEIRA, I. C. T., **Cloro e Ozônio Aplicados à Desinfecção de Efluente Hospitalar Tratado em Contatores Biológicos Rotatórios, com Avaliação de Efeitos Tóxicos em Daphnia Similis**. 2004. 173 f. Tese de Doutorado (Pós-Graduação em Recursos Hídricos e Saneamento Ambiental) - Instituto de Pesquisas Hidráulicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2004.

SIM, W. J.; LEE, J. W.; OH, J. E. Occurrence and fate of pharmaceuticals in wastewater treatment plants and rivers in Korea. **Environmental Pollution**, v. 158, n. 5, p. 1938-1947, 2010. ISSN 0269-7491.

SISINO, C.; MOREITA, J. C. **Ecoeficiência**: um instrumento para a redução da geração de resíduos e desperdícios em estabelecimentos de saúde. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 21, n. 6, p. 1893-1900, nov./dez., 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csp/v21n6/29.pdf>>. Acesso em: 10 jun. 2009.

STUMPF, M. *et al.* Polar drug residues in sewage and natural waters in the state of Rio de Janeiro, Brazil. **The Science of The Total Environment**, v. 225, n. 1-2, p. 135-141, 1999. ISSN 0048-9697.

TAVARES, W. **Manual de antibióticos, quimioterápicos e antiinfeciosos**. São Paulo: Editora Atheneu, 2002, p. 1216.

TERNES, T. A. *et al.* Behavior and occurrence of estrogens in municipal sewage treatment plants -- I. Investigations in Germany, Canada and Brazil. **The Science of The Total Environment**, v. 225, n. 1-2, p. 81-90, 1999b. ISSN 0048-9697.

TERNES, T. A. Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. **Water Research**, v. 32, n. 11, p. 3245-3260, 1998. ISSN 0043-1354.

TERNES, T. A.; JOSS, A., Eds. Human pharmaceuticals, hormones and fragrances: the challenge of micropollutants in urban water management. **IWA Publishing**, p. 453, 2006.

TERNES, T. A.; KRECKEL, P.; MUELLER, J. Behaviour and occurrence of estrogens in municipal sewage treatment plants -- II. Aerobic batch experiments with activated sludge. **The Science of The Total Environment**, v. 225, n. 1-2, p. 91-99, 1999a. ISSN 0048-9697.

TERNES, T.; KORMOS, J.; SCHULZ, M. Occurrence and fate of pharmaceuticals in the environment. **Toxicology Letters**, v. 189, n. Supplement 1, p. S33-S33, 2009. ISSN 0378-4274.

TEUBER, M. Veterinary use and antibiotic resistance. **Current opinion in microbiology**, v. 4, n. 5, p. 493-9, out., 2001.

UEDA, J. *et al.* Impacto ambiental do descarte de fármacos e estudo da conscientização da população a respeito do problema. **Revista Ciência do Ambiente**, v. 5, n. 1, jul., 2009.

WHO. **World Health Organization** – Geneve, 2013. Disponível

em:<<http://www.who.int/en>>. Acesso em: 23 abr. 2017.

WHO. Worldwide country situation analysis: response to antimicrobial resistance. **WHO Press**, n. 2, April, p. 1-50, 2015.

WRITER, J. H. *et al.* Anthropogenic tracers, endocrine disrupting chemicals, and endocrine disruption in Minnesota lakes. **Science of The Total Environment**, v. 409, n. 1, p. 100-111, 2010. ISSN 0048-9697.

ZHANG, X.-X.; ZHANG, T.; FANG, H. H. P. Antibiotic resistance genes in water environment. **Applied microbiology and biotechnology**, v. 82, n. 3, p.397-414, mar., 2009.