

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Escola de Engenharia
Programa de Pós-Graduação em Saneamento, Meio Ambiente e Recursos Hídricos

Henrique Alves Santos

**INVESTIGAÇÃO DE FATORES QUE PODEM INFLUENCIAR A DISSEMINAÇÃO DE
BACTÉRIAS RESISTENTES A ANTIBIÓTICOS DURANTE A PANDEMIA DA COVID-19:
Estudo de caso na região metropolitana de Belo Horizonte por meio de dados de
monitoramento do esgoto**

Belo Horizonte
2024

Henrique Alves Santos

**INVESTIGAÇÃO DE FATORES QUE PODEM INFLUENCIAR A DISSEMINAÇÃO DE
BACTÉRIAS RESISTENTES A ANTIBIÓTICOS DURANTE A PANDEMIA DA COVID-19:
Estudo de caso na região metropolitana de Belo Horizonte por meio de dados de
monitoramento do esgoto**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saneamento, Meio Ambiente e Recursos Hídricos da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saneamento, Meio Ambiente e Recursos Hídricos.

Área de concentração: Saneamento

Linha de pesquisa: Tratamento de águas residuárias

Orientador: Prof.^a Juliana Calábria de Araújo

Belo Horizonte
2024

S237i Santos, Henrique Alves.
Investigação de fatores que podem influenciar a disseminação de bactérias resistentes a antibióticos durante a pandemia da COVID-19 [recurso eletrônico] : estudo de caso na região metropolitana de Belo Horizonte por meio de dados de monitoramento do esgoto / Henrique Alves Santos. – 2024.
1 recurso online (104 f. : il., color.) : pdf.

Orientadora: Juliana Calábria de Araújo.

Dissertação (mestrado) Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Engenharia.

Bibliografia: f. 88-100.
Exigências do sistema: Adobe Acrobat Reader.

1. Engenharia sanitária - Teses. 2. Saneamento - Teses. 3. Esgoto - Tratamento - Teses. 4. Antibióticos - Teses. 5. Bactérias - Teses. 6. Epidemiologia - Teses. 7. COVID 19 (Doença) - Epidemiologia - Teses. I. Araújo, Juliana Calábria de. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Engenharia. III. Título.

CDU: 628(043)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE ENGENHARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SANEAMENTO, MEIO AMBIENTE E RECURSOS HÍDRICOS

FOLHA DE APROVAÇÃO

"Investigação de Fatores Que Podem Influenciar A Disseminação de Bactérias Resistentes A Antibióticos Durante A Pandemia da Covid-19: Estudo de Caso Na Região Metropolitana de Belo Horizonte Por Meio de Dados de Monitoramento do Esgoto"

HENRIQUE ALVES SANTOS

Dissertação defendida e aprovada pela banca examinadora constituída pelos Senhores:

Profa Juliana Calábria de Araújo

Prof. Veber Afonso Figueiredo Costa

Profa Silvana de Queiroz Silva

Aprovada pelo Colegiado do PG SMARH

Versão Final aprovada por

Profa. Priscilla Macedo Moura

Profª. Juliana Calábria de Araújo

Coordenadora

Orientadora

Belo Horizonte, 01 de abril de 2024.



Documento assinado eletronicamente por **Silvana de Queiroz Silva, Usuário Externo**, em 01/04/2024, às 16:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Juliana Calabria de Araujo, Professora do Magistério Superior**, em 01/04/2024, às 20:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Veber Afonso Figueiredo Costa, Professor do Magistério Superior**, em 02/04/2024, às 06:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Eduardo Coutinho de Paula, Coordenador(a) de curso de pós-graduação**, em 05/12/2024, às 12:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3143679** e o código CRC **7FE83AC2**.

*À minha avó Vanda, cujo amor, sabedoria
e força são a minha eterna fonte de
inspiração.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me conceder saúde, força, fé e muitas bênçãos ao longo de toda a minha vida.

À minha orientadora, professora Juliana Calábria de Araújo, por prontamente aceitar me auxiliar ao longo de todo o processo, transmitindo diversos ensinamentos, auxílios e apoio.

Aos meus pais Norberto e Graciane, grandes exemplos e inspirações para mim, por incentivarem todos os meus sonhos, oferecendo todo o suporte, carinho e amor em todos os momentos.

Aos meus avós Cícero, Nivaldo, Vanda e Teresinha, por todo carinho, amor e apoio em todos os momentos.

À toda minha família por todo o apoio, em especial a minha madrinha Greicilene, meus tios Grace, Miguel, Walter e aos meus primos Aline, Guilherme, Júnior e Felipe.

Às minhas amigas do PPG SMARH, Ana Paula e Thayná, pela parceria e apoio a mim fornecidos durante todas as matérias e elaboração deste trabalho.

Aos meus grandes amigos Luciana e João Paulo, Marina, Roberto e Lálá, pelos incentivos, conselhos e momentos de leveza e alegria, aos quais foram essenciais durante essa jornada.

Aos meus grandes amigos Fábio Bianchetti e Otávio Hamdan, muito obrigado pelas correções, conselhos e apoio durante a elaboração do trabalho. Vocês são grandes exemplos!

Ao Dr. Antônio Claret de Oliveira, minha mais sincera gratidão por todo o apoio, ensinamentos e experiências a mim transmitidas, às quais contribuíram significativamente para o meu crescimento profissional e pessoal. Agradeço a todo o time S.Oleum.

Ao meu amigo João Vitor Mortagua, por todos os ensinamentos e pela grande parceria. Sua disposição e abertura em transmitir conhecimento é uma grande virtude.

À Mônica pelo grande apoio, auxílio, compreensão e incentivo incondicionais em mais essa etapa.

À Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e ao Programa de Pós-graduação em Saneamento, Meio Ambiente e Recursos Hídricos (PPG-SMARH) por propiciar, por meio de sua estrutura, docentes e discentes, a obtenção de grandes conhecimentos.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), à Fundação Nacional de Saúde (FUNASA) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) pelo financiamento das pesquisas aqui envolvidas e que geraram os dados utilizados nesta dissertação.

RESUMO

A resistência antimicrobiana é uma das principais ameaças à saúde pública global na atualidade, sendo considerada uma emergência de saúde segundo diversas entidades internacionais. A epidemiologia baseada nos esgotos (WBE – Wastewater-based epidemiology) analisa informações de saúde de um grupo populacional, obtidas por meio de análises químicas e biológicas do esgoto bruto. O presente trabalho investigou o efeito de diferentes fatores sobre a dinâmica da disseminação da resistência aos antibióticos na região metropolitana de Belo Horizonte, durante a pandemia da COVID-19, a partir do monitoramento do esgoto. A investigação abordou a possível ocorrência de diferença estatística para a concentração de BRAs em bacias de esgotamento sanitário de um mesmo município, além da avaliação de correlação entre bactérias resistentes a diferentes antibióticos em uma mesma ETE, avaliação de possíveis indicadores auxiliares a ocorrência de BRAs (como *Escherichia coli* e coliformes totais), investigação da influência de sazonalidade na concentração de BRAs, além de, por fim, avaliar a correlação entre a concentração de BRAs e o vírus SARS-CoV-2 no esgoto bruto. A verificação das abordagens supracitadas foi realizada por meio de testes de hipótese não-paramétricos, aplicados em conjuntos de dados obtidos por Coelho (2023) e Machado *et al.* (2023), ao longo de 14 meses (2020; 2021; 2022). Estes dados contêm a concentração de bactérias resistentes a amoxicilina, azitromicina, cefalexina, triazol (sulfametoxazol + trimetoprima) e meropenem no esgoto bruto das referidas bacias. Os resultados mostraram ausência de diferença estatística significativa entre a concentração de BRAs determinadas nas duas principais bacias de esgotamento sanitário de Belo Horizonte, exceto para as bactérias resistentes ao meropenem, antibiótico de uso exclusivo em hospitais. Ademais, os resultados obtidos indicaram ausência de influência de sazonalidade na concentração de BRAs nas ETES A e B, em contrapartida aos resultados obtidos para a ETE C. Em relação aos indicadores auxiliares avaliados, os resultados obtidos não os qualificam como capazes de retratar a dinâmica de disseminação da resistência a antibióticos, ainda que correlações não impliquem em causalidade. Ao analisar a ocorrência de correlações significativas entre a concentração de BRAs a diferentes antibióticos de referência, para as ETES A e B, os microrganismos resistentes a azitromicina foram qualificados como promissores para a elaboração de um possível monitoramento simplificado. Ainda, foram detectadas correlações significativas entre a concentração do vírus SARS-CoV-2 no esgoto bruto e das bactérias resistentes a azitromicina em duas das três ETES estudadas. Foi possível concluir, portanto, que a dinâmica de disseminação de bactérias resistentes a antibióticos é complexa e impactada por diversas variáveis. Conclui-se também que as análises estatísticas realizadas subsidiaram a obtenção de resultados capazes de auxiliar os *stakeholders* na tomada de decisões em relação ao enfrentamento deste desafio sanitário.

Palavras-chave: Resistência a antibióticos; Bactérias resistentes a antibióticos; Epidemiologia baseada no monitoramento dos esgotos;

ABSTRACT

Antimicrobial resistance is one of the major threats to global public health today, considered a health emergency by various international entities. Wastewater-Based Epidemiology (WBE) analyzes health information from a population group obtained through chemical and biological analyses of raw sewage. This study investigated the effect of different factors on the dynamics of antibiotic resistance dissemination in the metropolitan region of Belo Horizonte during the COVID-19 pandemic, based on sewage monitoring. The investigation addressed the possible occurrence of statistical difference for the concentration of antibiotic-resistant bacteria (ARBs) in sewershed basins within the same municipality, the evaluation of correlation between bacteria resistant to different antibiotics in the same STP, assessment of potential auxiliary indicators to the occurrence of ARBs (such as *Escherichia coli* and total coliforms), investigation of the influence of seasonality on the ARBs concentration, and finally, evaluating the correlation between the ARBs concentration and the SARS-CoV-2 virus in raw sewage. The verification of the aforementioned approaches was carried out through non-parametric hypothesis tests, applied to data sets determined by Coelho (2023) and Machado et al. (2023), over 14 months (2020; 2021; 2022). The data contain the concentration of bacteria resistant to amoxicillin, azithromycin, cephalexin, triazole (sulfamethoxazole + trimethoprim), and meropenem in the raw sewage of the mentioned sewershed basins. The results showed no significant statistical difference between the ARBs concentration determined in the two main sewershed basins of Belo Horizonte, except for bacteria resistant to meropenem, an antibiotic used exclusively in hospitals. Moreover, the results indicate no influence of seasonality on the ARBs concentration in STPs A and B, contrary to the results obtained for STP C. Regarding the auxiliary indicators evaluated, the results do not qualify them as capable of depicting the dynamics of antibiotic resistance dissemination, even though correlations do not imply causality. When analyzing the occurrence of significant correlations between the ARBs concentration to different reference antibiotics for STPs A and B, the organisms resistant to azithromycin were qualified as promising for the development of a possible simplified monitoring. Furthermore, significant correlations were detected between the concentration of SARS-CoV-2 virus in raw sewage and azithromycin-resistant bacteria in two of the three STPs studied. It was possible to conclude, therefore, that the dynamics of antibiotic-resistant bacteria dissemination are complex and impacted by various variables, while the statistical analyses performed supported the acquisition of results capable of assisting stakeholders in decision-making regarding the addressing of this sanitary challenge.

Keywords: Antibiotic resistance; Antibiotic Resistant Bacteria; Wastewater-based epidemiology

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Publicações que contém exatamente o termo “ <i>wastewater-based epidemiology</i> ” na plataforma Scopus	18
Figura 2 – Premissa, objetivos, metodologia padrão e resultados esperados com a aplicação da EBME	20
Figura 3 – Áreas de aplicação e tópicos de interesse da metodologia EBME	23
Figura 4 – Principais grupos de antibióticos e seus mecanismos de ação.....	31
Figura 5 – Dinâmica de ocorrência da resistência antimicrobiana em ETES.....	34
Figura 6 – Distribuição da população de Belo Horizonte por categoria de IVS em 2012	42
Figura 7 – Distribuição das datas de coleta das concentrações de BRAs	43
Figura 8 – Dados secundários utilizados no presente estudo	45
Figura 9 – Mapa das bacias de esgotamento sanitário A e B, com dados de IVS e localização dos hospitais em cada bacia	51
Figura 10 – Ponderação do IVS das bacias de esgotamento sanitário A e B	52
Figura 11 – Dados de comercialização de antibióticos em Belo Horizonte	68
Figura 12 – Dados de comercialização de amoxicilina em Belo Horizonte	69
Figura 13 – Dados de comercialização de azitromicina em Belo Horizonte.....	69
Figura 14 – Dados de comercialização de cefalexina em Belo Horizonte	70
Figura 15 – Dados de comercialização de sulfametoxazol + trimetoprima em Belo Horizonte	70
Figura 16 – Localização ETE C.....	53
Figura 17 – Vazão média estimada para a ETE C	54
Figura 18 – Concentração de BRAs e BHTs no Esgoto Bruto da ETE A	56
Figura 19 – Concentração de BRAs e BHTs no Esgoto Bruto da ETE B	57
Figura 20 – Concentração de BRAs e BHTs no Esgoto Bruto da ETE C	58
Figura 22 – Concentração de coliformes totais no esgoto bruto das ETES A, B e C	62
Figura 23 – Concentração de <i>Escherichia coli</i> no esgoto bruto das ETES A, B e C	63
Figura 21 – Concentração do vírus SARS-CoV-2 no esgoto bruto das ETES A, B e C (mil cópias/L)	64
Figura 24 – <i>Heatmap</i> de correlações entre BRAs – ETES A e B.....	77
Figura 25 – <i>Heatmap</i> de correlações entre BRAs – ETE C	79

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estudos e exemplos de aplicações da metodologia EBME	27
Tabela 2 – Mecanismos de resistência a antibióticos	33
Tabela 3 – Indicadores utilizados no cálculo do índice de vulnerabilidade da saúde (IVS)	41
Tabela 4 – Descrição de hipóteses nulas e alternativas utilizadas nos testes de hipóteses propostos nas etapas metodológicas	49
Tabela 5 – Estatística descritiva dos dados de BRAs para a ETE A ($\cong$ UFC.ml ⁻¹)	55
Tabela 6 – Estatística descritiva dos dados de BRAs para a ETE B ($\cong$ UFC.ml ⁻¹)	56
Tabela 7 – Estatística descritiva dos dados de BRAs para a ETE C ($\cong$ UFC.ml ⁻¹) ...	57
Tabela 8 – Estatística descritiva da concentração de possíveis indicadores auxiliares no esgoto bruto das ETES A, B e C (NMP/100mL)	62
Tabela 9 – Estatística descritiva da concentração do vírus SARS-CoV-2 no esgoto bruto das ETES A, B e C (mil cópias.L ⁻¹)	64
Tabela 10 - Diferenças entre concentrações de BRAs nas ETES A e B	72
Tabela 11 - Homogeneidade entre as variâncias das concentrações de BRAs nas ETES A e B	72
Tabela 12 - Correlação entre BRAs e indicadores auxiliares – ETES A, B e C	80
Tabela 13 - Diferença na concentração de BRAs nos períodos sazonais – ETES A, B e C	82
Tabela 14 - Correlação entre a concentração BRAs e a concentração do vírus SARS-CoV-2 – ETES A, B e C	84

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMO	Amoxicilina
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AZT	Azitromicina
BH	Belo Horizonte
BHT	Bactérias Heterotróficas Totais
BRA	Bactérias Resistentes a Antibióticos
CFX	Cefalexina
DBO	Demanda Bioquímica de Oxigênio
DQO	Demanda Química de Oxigênio
EBME	Epidemiologia Baseada no Monitoramento dos Esgotos
ETE	Estação de Tratamento de Esgotos
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IVS	Índice de Vulnerabilidade da Saúde
MRP	Meropenem
OMS	Organização Mundial da Saúde
PMSB	Plano Municipal de Saneamento Básico
RA	Resistência a Antibióticos
RAM	Resistência Antimicrobiana
SST	Sólidos Suspensos Totais
WBE	<i>Wastewater Based Epidemiology</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	JUSTIFICATIVA E HIPÓTESES	14
3	OBJETIVOS	15
3.1	Objetivo Geral	15
3.2	Objetivos Específicos	15
4	REVISÃO DA LITERATURA	16
4.1	O monitoramento do esgoto como uma das ferramentas de vigilância em saúde pública.....	16
4.1.1	Histórico	16
4.1.2	Objetivos usualmente estabelecidos	19
4.1.3	Metodologia usualmente estabelecida	20
4.1.4	Aplicações e perspectivas futuras	23
4.1.5	Vantagens e desafios	26
4.2	A resistência antimicrobiana como uma das interfaces entre o saneamento básico e a saúde humana.....	28
4.2.1	Histórico	29
4.2.2	Mecanismos de ação.....	30
4.2.3	Bactérias resistentes a antibióticos no esgoto sanitário	34
4.2.4	Fatores de impacto na dinâmica de disseminação da resistência aos antibióticos	36
4.3	A pandemia da COVID-19 como uma das interfaces entre o saneamento básico e a saúde humana.....	38
4.4	O Índice de Vulnerabilidade da Saúde (IVS) como uma das interfaces entre o saneamento básico e a saúde humana	40
5	METODOLOGIA	43
5.1	Obtenção de dados secundários	43
5.2	Estatística descritiva	45
5.3	Avaliação estatística de diferença entre grupos independentes	46
5.4	Avaliação estatística de correlação entre grupos independentes	47
5.5	Caracterização da área de estudo	50
5.5.1	Estações de Tratamento de Esgotos e bacias de esgotamento sanitário A e B	50
5.5.2	Estações de Tratamento de Esgotos C	52
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO	55
6.1	Estatística descritiva	55
6.1.1	Concentração de BRAs no esgoto bruto nas ETEs.....	55

6.1.2	Concentração de possíveis indicadores auxiliares às BRAs no esgoto bruto das ETES.....	61
6.1.3	Concentração do vírus SARS-CoV-2 no esgoto bruto das ETES	63
6.1.4	Consumo de antibióticos no município de Belo Horizonte.....	67
6.2	Avaliação da diferença entre a concentração de BRAs nas bacias de esgotamento sanitário A e B.....	72
6.3	Avaliação da correlação entre as concentrações de BRAs atribuídas à diferentes antibióticos de referência em uma mesma ETE.....	76
6.4	Avaliação da correlação entre possíveis indicadores auxiliares e a concentração de BRAs nos esgotos brutos	79
6.5	Avaliação da diferença entre a concentração de BRAs nas ETES A, B e C nos períodos seco (abril a setembro) e chuvoso (outubro a março).....	81
6.6	Avaliação da correlação entre as concentrações do vírus SARS-CoV-2 e de BRAs no esgoto bruto das três ETES estudadas.....	84
7	CONCLUSÕES	87
8	RECOMENDAÇÕES.....	89
	REFERÊNCIAS.....	90

1 INTRODUÇÃO

Em um cenário de crise na saúde global, protagonizado pelo surgimento e disseminação da COVID-19 a partir de 2020, a World Health Organization (WHO) – em português, Organização Mundial de Saúde (OMS) – elencou como desafios, entre outros tópicos, o monitoramento e combate à resistência a antibióticos (WHO, 2021a). Desta forma, é possível inferir que os tópicos de interesse que auxiliem às questões de saúde citadas encontram-se em alinhamento ao mantimento da saúde mundial.

Considerando que os esgotos domésticos possuem diversas evidências químicas e biológicas advindas de atividades humanas, a metodologia denominada epidemiologia baseada no monitoramento do esgoto (EBME) fornece, por exemplo, informações acerca da presença de substâncias prejudiciais a saúde, ocorrência de doenças e consumos de fármacos pela população (RIVA *et al.*, 2020). Entre as aplicações contempladas por esta metodologia, estão os desafios citados pela OMS como, por exemplo, a resistência antimicrobiana e a pandemia da COVID-19 (MACHADO *et al.*, 2023; ARAÚJO *et al.*, 2022).

As informações obtidas a partir da análise dos esgotos sanitários, conforme preconiza a EBME, fornecem subsídios e auxílios técnicos aos tomadores de decisão em ações de saúde pública, ao passo que, quando submetidas aos testes estatísticos, podem sugerir número de contribuintes que apresentam a substância analisada e tendências temporais de consumo ou contaminação, conforme exposto por Banta-Green *et al.* (2016) e Daglioglu *et al.* (2020).

Este trabalho objetivou investigar possíveis fatores que podem contribuir para a disseminação da resistência antimicrobiana. Para tanto, a dinâmica de disseminação foi analisada por meio da concentração de bactérias resistentes a antibióticos no esgoto bruto coletado nas duas principais bacias de esgotamento sanitário de Belo Horizonte, e em uma Estação de Tratamento de Esgotos (ETE) localizada em Confins (que trata esgoto do aeroporto internacional). Assim, a partir de análises estatísticas, tais como avaliação de diferença e correlação entre grupos independentes, foram avaliados o efeito da sazonalidade, índice de vulnerabilidade da saúde das bacias de esgotamento, além da correlação da concentração de BRAs com indicadores de contaminação fecal e com o vírus SARS-CoV-2, entre outros aspectos.

2 JUSTIFICATIVA E HIPÓTESES

O presente trabalho possui sua justificativa fundada na indicação da resistência antimicrobiana como um dos grandes desafios de saúde enfrentados pela humanidade (WHO, 2020). Uma das alternativas de combate e orientação às autoridades sanitárias é a interpretação estatística de dados advindos de estudos de monitoramento de efluentes por meio da metodologia EBME.

Hipótese 1: Visto que as bacias de esgotamento sanitário A e B, localizadas em Belo Horizonte, possuem diferentes Índices de Vulnerabilidade da Saúde (IVS), haverá diferença estatística significativa entre as concentrações de BRAs detectadas em ETEs inseridas em cada uma das bacias supracitadas e, por isso, precisam ser monitoradas em conjunto.

Hipótese 2: Visto que há espécies de bactérias que apresentam resistência a mais de um antibiótico em caráter simultâneo, haverá correlação estatística significativa entre a concentração de bactérias resistentes a antibióticos distintos em uma mesma ETE e, por isso, nem todos precisam ser monitorados em caráter simultâneo.

Hipótese 3: Haverá correlação significativa entre a concentração de BRAs e pelo menos algum dos indicadores de rotina analisados em ETEs (*Escherichia coli* ou coliformes totais). Desta forma, há a possibilidade da adoção de possíveis indicadores auxiliares para acompanhamento das concentrações de BRAs no esgoto bruto.

Hipótese 4: Ao contrário da influência atestada em diversos parâmetros inerentes ao esgoto sanitário bruto, a sazonalidade não possui efeito na concentração de BRAs, visto que o sistema de esgotamento sanitário investigado é separador (não sofrendo influência ou diluição nos períodos chuvosos).

Hipótese 5: Ante as diversas diferenças de natureza biológica e da dinâmica de disseminação entre o vírus SARS-CoV-2 e as BRAs, não haverá correlação entre as concentrações desses organismos no esgoto bruto.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

O objetivo geral deste estudo é investigar a disseminação de bactérias resistentes a antibióticos durante a pandemia da COVID-19, a partir da concentração desses microrganismos no esgoto bruto de Belo Horizonte e em um aeroporto da região metropolitana, sob a óptica de fatores que podem influenciar essa disseminação.

3.2 Objetivos Específicos

A fim de garantir o cumprimento do objetivo geral, foram implementados os seguintes objetivos específicos:

- Determinar as diferenças nas concentrações de Bactérias Resistentes a Antibióticos (BRAs) nos esgotos brutos de duas ETES localizadas em diferentes bacias de esgotamento sanitário em Belo Horizonte;
- Identificar a correlação entre as concentrações de BRAs de diferentes antibióticos de referência nas três ETES analisadas;
- Explorar a relação entre possíveis indicadores auxiliares (*Escherichia coli* e coliformes totais), e a concentração de BRAs nos esgotos brutos das três ETES estudadas;
- Investigar a presença de efeitos sazonais nas concentrações de BRAs e Bactérias Heterotróficas Totais (BHTs) no esgoto bruto das três ETES; e
- Investigar a correlação entre as concentrações do vírus SARS-CoV-2 e de BRAs nos esgotos brutos das três ETES estudadas.

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 O monitoramento do esgoto como uma das ferramentas de vigilância em saúde pública

Em auxílio ao acompanhamento e proposição de ações que favoreçam a saúde humana, o desenvolvimento e aplicação de ferramentas direcionadas à vigilância em saúde pública são considerados como obrigatórios às nações, conforme preconiza a Organização Mundial da Saúde. Essas ferramentas podem ser definidas como ações de coleta contínua e sistemática, além da análise e interpretação de dados que possam subsidiar o planejamento, implantação e avaliação dos instrumentos de saúde de uma população (WHO, 2017).

Ante a presença de metabólitos de origem humana, além de substâncias químicas e biomarcadores no esgoto sanitário bruto, o monitoramento desse efluente pode ser aplicado como ferramenta de vigilância sanitária, tanto de um único indivíduo quanto para todos os residentes de uma bacia de esgotamento sanitário. A epidemiologia baseada no monitoramento do esgoto (EBME), também conhecida como *wastewater-based epidemiology* (WBE), pode ser definida, portanto, como a análise química e biológica dos diversos constituintes dos esgotos, a fim de obter dados epidemiológicos, além de informações qualitativas e quantitativas sobre os hábitos de um grupo populacional (LORENZO; PICÓ, 2019; GRACIA-LOR *et al.*, 2020).

4.1.1 Histórico

Embora a epidemiologia clássica possua um histórico atrelado a estudos como o monitoramento e investigação da epidemia de cólera na Inglaterra, proposto por John Snow em 1854, sua abordagem atual engloba também o acompanhamento de doenças não infecciosas, conforme exposto por Olsen *et al.* (2015). Por conseguinte, o conceito de epidemiologia baseada em esgotos pode ser aplicado ao estudo de diversas ameaças a saúde, ainda que estas não possuam características infecciosas.

O início dessa metodologia data do estudo clássico elaborado por Trask e Paul (1942) nos Estados Unidos, responsável pela investigação da presença e concentração do vírus da poliomielite no esgoto e pela utilização das informações obtidas sob a óptica epidemiológica. Ainda que, segundo os autores, o estudo tenha alcançado o objetivo

proposto, a consolidação dessa metodologia como ferramenta epidemiológica, além do surgimento do conceito EBME, ocorreu apenas a partir do século XXI (SAFFORD; SHAPIRO; BISCHHEL, 2022).

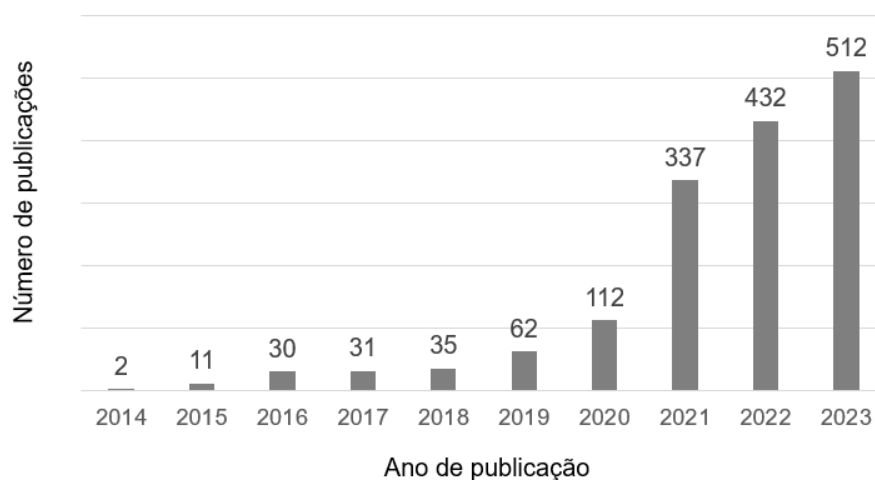
No início do século XXI, em prol do objetivo de expandir o conhecimento inerente às informações ambientais e promover a interação entre ciência, sociedade e governantes, Daughton (2001) realizou a proposição da utilização do conceito EBME para monitorar, em tempo real, o uso e o descarte de drogas ilícitas. A partir da metodologia proposta, focada na investigação do consumo de cocaína, estudos subsequentes foram realizados para monitorar o uso de cannabis, opioides e anfetamina na Itália (ZUCCATO *et al.*, 2005; ZUCCATO *et al.*, 2008).

Ante as notórias aplicações reportadas ao redor de todo o mundo em anos posteriores, as publicações fundadas na investigação epidemiológica dos esgotos foram intensificadas, segundo Safford, Shapiro e Bischel (2022), a partir de estudos sobre o monitoramento e disseminação da pandemia de COVID-19 por meio da análise de efluentes domésticos brutos. É possível afirmar, portanto, que estudos inerentes a esta temática, publicados a partir de 2020, auxiliaram no surgimento de novas aplicações e possibilidades.

O número crescente de publicações que utilizam a metodologia EBME está evidenciado na Figura 1, que apresenta o número de resultados obtidos a partir da pesquisa do termo “*wastewater-based epidemiology*” na plataforma Scopus ao longo dos últimos anos, em um período compreendido entre janeiro de 2014 e dezembro de 2023.

O crescimento de estudos publicados sobre o assunto é verificado também no Brasil, país que possui seu histórico de aplicação da EBME iniciado por estudos de monitoramento direcionados à utilização de drogas psicoativas e de abuso (MALDANER *et al.*, 2012; SODRÉ *et al.*, 2020; SOUZA, 2014). Em anos posteriores, os estudos nacionais ampliaram suas aplicações a partir de interfaces com os desafios de saúde do país, como a disseminação da resistência antimicrobiana e da COVID-19.

Figura 1 – Publicações que contêm exatamente o termo “wastewater-based epidemiology” na plataforma Scopus



Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

Além dos marcos históricos fundados em aplicações, houve, a partir da interdisciplinariedade observada em grande parte dessas pesquisas, a criação de grupos de estudos com o objetivo de obter e interpretar informações epidemiológicas heterogêneas, conforme Choi *et al.* (2018). Exemplos das composições realizadas são o grupo *Sewer Analysis CORE group Europe* (SCORE), proposto em 2010 e atualmente presente em 37 países, além do *National Wastewater Drug Monitoring Program*, desenvolvido pela Universidade do Sul da Austrália em 2016.

Tendo em vista os resultados exitosos obtidos pelo projeto piloto COVID Esgotos, coordenado pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), o grupo Rede de Monitoramento Covid Esgotos foi criado em 2021. Esse projeto, de abrangência nacional e caráter cooperativo, foi idealizado a partir de projeto piloto proposto por pesquisadores do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em ETES Sustentáveis (INCT ETES Sustentáveis), da UFMG. Esse grupo, de caráter interdisciplinar, foi concebido para propiciar o monitoramento da ocorrência e prevalência do vírus SARS-CoV-2 nos esgotos de Belo Horizonte (MG), Curitiba (PR), Fortaleza (CE), Recife (PE), além da cidade do Rio de Janeiro (RJ) (INCT ETES SUSTENTÁVEIS; ANA; CNPQ, 2021).

O histórico apresentado culminou no amadurecimento da EBME e, por consequência, no surgimento de novos tópicos de interesse, como a submissão dos dados obtidos a partir da EBME a testes estatísticos, proposição de relações com indicadores

socioeconômicos, escolha de locais de amostragem, questões éticas e de sigilo, acréscimo de novos biomarcadores e proposição de estimativas mais assertivas de população contribuinte ou infectada, dentre outros temas discutidos, segundo Banta-Green *et al.* (2016), Daglioglu *et al.* (2020) e Choi *et al.* (2018).

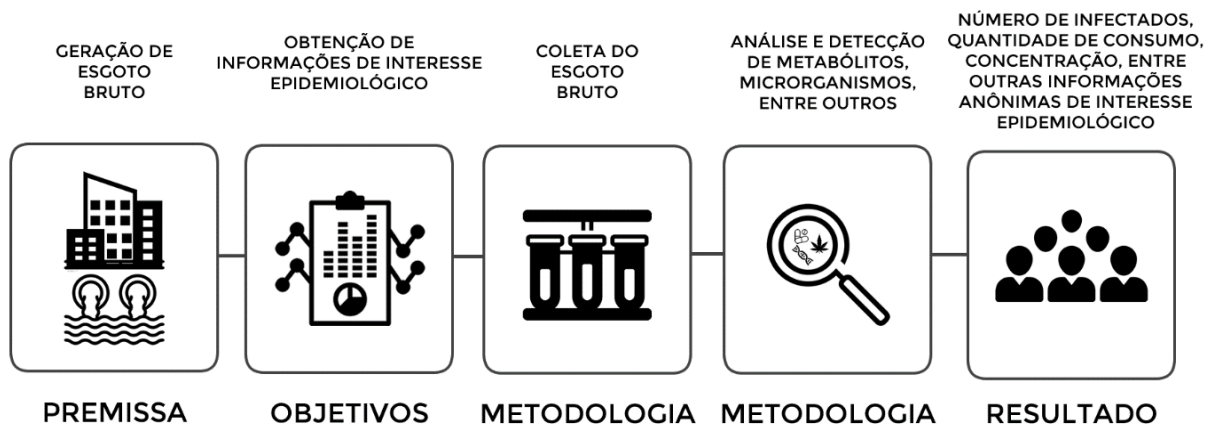
4.1.2 Objetivos usualmente estabelecidos

Ao objetivar, em suma, a obtenção e análise da concentração de substâncias de uso humano, além de microrganismos e biomarcadores em águas residuárias, a investigação epidemiológica dos esgotos é capaz de fornecer diversas informações acerca de uma população a partir dos produtos de excreção humana (ROUSIS *et al.*, 2017; CHOI *et al.*, 2018). Dessa forma, é possível afirmar que essa ferramenta representa, em termos práticos, a realização não invasiva de exames clínicos de fezes e urina em larga escala, uma vez que contempla os hábitos e informações sanitárias da população por meio de técnicas de análise microbiológicas.

A obtenção das informações de interesse epidemiológico tem como premissa a geração e presença de metabólitos, microrganismos, biomarcadores etc., originados a partir de substâncias ou condições nocivas à saúde, em caráter direto ou indireto, no esgoto sanitário. No efluente presente em redes coletoras de sistemas dinâmicos de esgotamento sanitário, é possível encontrar, por exemplo, metabólitos de antibióticos, hormônios, esteróides e drogas de abuso, dentre outros contaminantes emergentes, conforme Noguera-Oviedo (2016).

Tendo em vista os objetivos elencados, é possível afirmar que a EBME pode auxiliar na tomada de decisão acerca de diversos tópicos de interesse abordados sob a luz da epidemiologia, conforme Figura 2. Em prol da composição de um estado da arte da EBME no presente estudo, cada uma das etapas apresentadas será discutida.

Figura 2 – Premissa, objetivos, metodologia padrão e resultados esperados com a aplicação da EBME



Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

4.1.3 Metodologia usualmente estabelecida

A metodologia utilizada nos estudos de EBME possui ampla variação, conforme os objetivos propostos para as diversas aplicações. Entretanto, a etapa inicial é comumente fundada na proposição de uma campanha de amostragem que permita a coleta do esgoto sanitário em locais estratégicos, a fim de propiciar alocação ótima entre o alcance espacial e populacional do estudo, conforme Wade *et al.* (2022).

Entre os tópicos necessários para a definição das campanhas de amostragem, pode-se destacar a escolha da tipologia de amostragem (simples ou composta), volume necessário e homogeneização do esgoto coletado, número necessário de amostras, frequência de coleta e locais de amostragem, além do método de conservação do efluente coletado (POLO *et al.*, 2020; WADE *et al.*, 2022). A etapa de planejamento é influenciada por diversos fatores, mas principalmente pelo objetivo do estudo e a quantidade de recursos disponíveis para sua realização.

Visto que existem estudos que realizam o monitoramento de bacias de esgotamento sanitário de forma ainda mais discretizada, o conceito de área efetiva de monitoramento possibilita a determinação da área de contribuição referente ao esgoto coletado em um poço de visita escolhido. Dessa forma, a fim de otimizar a escolha dos locais de monitoramento, há o emprego de metodologias como a bisseção espacial, além de algoritmos de inteligência artificial direcionados à otimização global (KIM *et al.*, 2022).

Ainda na etapa de coleta do efluente analisado, segundo Ort *et al.* (2010), é necessário que a metodologia de coleta proposta para estudos de aplicação da EBME em fármacos e drogas ilícitas apresente consonância com o objetivo do estudo, determinação de frequências de coleta adequadas e relato detalhado do plano de amostragem, além de incorporar possíveis incertezas. Vale destacar que, embora o autor elenque as considerações para aplicações em específico, essas podem ser extrapoladas para os demais estudos e interesses epidemiológicos.

Embora existam diversas considerações durante a etapa de definição do plano de amostragem, uma das principais está fundada na tipologia de amostragem. Essa pode ser simples, caso sejam realizadas coletas de uma única porção de esgoto sanitário, ou composta, caso seja constituída pela combinação de alíquotas advindas de diversas amostras individuais, coletadas de forma regular ao longo de um período de tempo (VON SPERLING, 2014).

Acerca da utilização de amostras compostas, essas podem ser coletadas em momentos diversos ao longo de um período de tempo, ou realizadas ainda por meio da coleta de volumes proporcionais à vazão ou fluxo de esgoto. Vale destacar que, segundo Wade *et al.* (2022), amostras compostas proporcionais ao fluxo e vazão propiciam análises mais próximas às concentrações reais em estudos de aplicação da EBME.

A diferença entre as metodologias de coleta simples e composta é evidenciada ao passo que a concentração da substância alvo do estudo é diminuta; ou seja, quanto menor a concentração no efluente, menores também as chances de uma amostra simples constatar a presença do objeto de estudo (WADE *et al.*, 2022). Por fim, é necessário considerar o fato de que amostras simples não levam a consideração a variabilidade de concentrações ao longo do tempo e, por isso, podem subestimar ou superestimar a ocorrência da substância estudada.

A etapa posterior ao plano de amostragem é composta pela análise laboratorial do efluente coletado, realizada por meio de métodos específicos para cada substância ou microrganismo a ser analisado. Os métodos adotados, em grande parte dos estudos publicados, são derivados de estudos clássicos, como os propostos por

Takeuchi *et al.* (1997), Calamari *et al.* (2003), Symonds *et al.* (2014) e Ahmed *et al.* (2020), responsáveis por propor métodos adaptáveis a diferentes aplicações.

As análises laboratoriais objetivam, de forma direta ou indireta, detectar, quantificar, avaliar e interpretar a presença de metabólitos, biomarcadores, substâncias ou microrganismos no efluente analisado. Os metabólitos são utilizados na detecção de consumo ou exposição ao objeto de estudo, pois representam o resultado do metabolismo da substância pelo organismo humano; já os biomarcadores são indicativos clínicos, que podem ser obtidos por meio de processos biológicos do corpo humano (STRIMBU; TAVEL, 2010). Por fim, as substâncias em seu estado original e os microrganismos possibilitam a detecção direta do objeto de estudo, uma vez que não foram submetidos a atividades metabólicas ou fisiológicas.

Um dos exemplos são os estudos responsáveis pelo monitoramento de consumo de cocaína e seu principal metabólito urinário, a benzoilecgonina (BE). Nestes casos, é realizada, conforme proposto pela metodologia, a etapa de extração da fase sólida da amostra coletada, separação do produto por cromatografia líquida e, por fim, submissão ao espectrômetro de massa para aferir-se a concentração da substância de interesse. Após a obtenção dos resultados laboratoriais, há o cálculo da carga equivalente de cocaína, a partir da relação entre concentração e vazão registrados sob as condições de contorno do estudo (ZUCCATO *et al.*, 2005).

Além das análises laboratoriais, a metodologia pode compreender também a utilização de ferramentas estatísticas para investigar e discutir, por exemplo, resultados abaixo dos limites de quantificação e detecção dos aparelhos utilizados, ocorrência de sazonalidade, análises temporais e de correlação, presença de diferenças estatísticas significativas entre séries de dados, e outros tópicos de interesse dentro da estatística (BANTA-GREEN *et al.*, 2016; MACHADO *et al.*, 2020; ARAÚJO *et al.*, 2022; DAGLIOGLU *et al.*, 2020). Em vista às diversas possibilidades apresentadas, é possível afirmar que a utilização destas análises matemáticas confere robustez e auxílio à interpretação dos resultados dos métodos de laboratório.

Após compilação dos dados advindos das etapas metodológicas descritas, há a obtenção do resultado e, portanto, a possibilidade de utilização dos dados epidemiológicos obtidos por pesquisadores em auxílio a entidades e autoridades

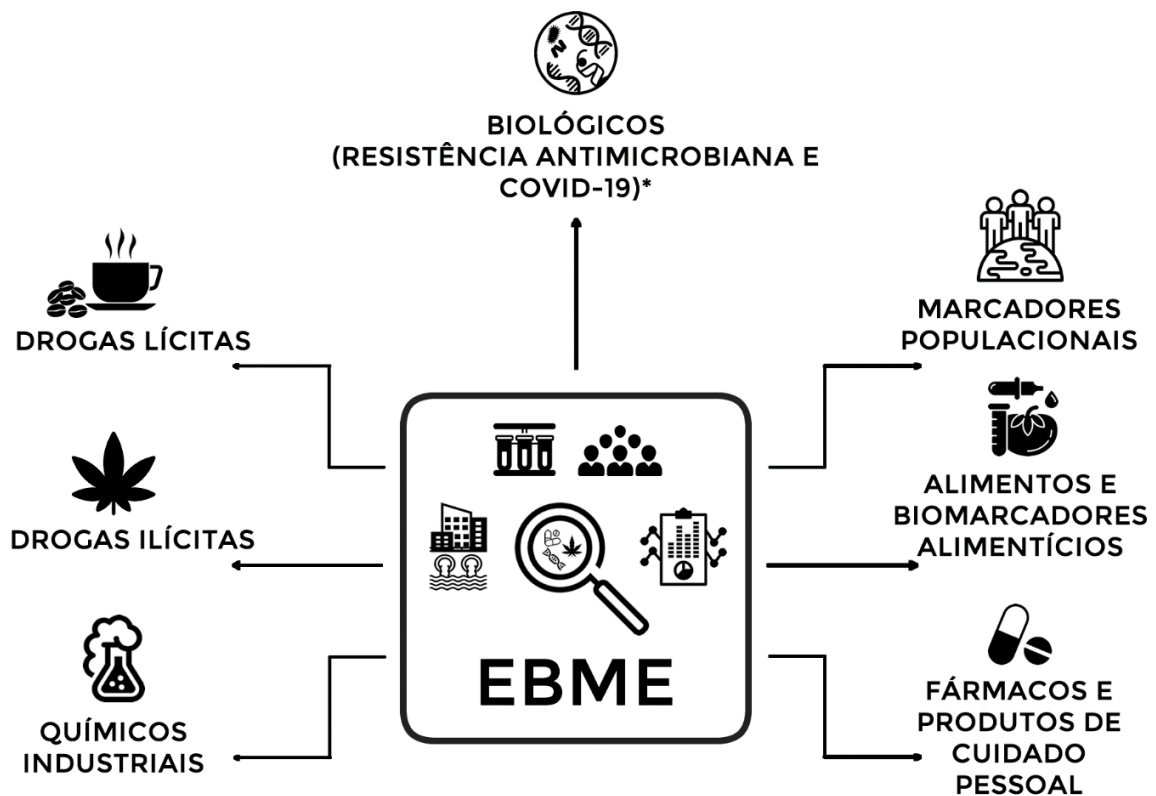
sanitárias. A integração entre os diversos *stakeholders* satisfaz justamente uma das necessidades para a extração do máximo potencial da EBME, conforme Sodré *et al.* (2020).

Tendo em vista os argumentos apresentados, é possível afirmar que, ao analisar os objetivos e possibilidades da metodologia usualmente desenvolvida em estudos de aplicação da EBME, é notória a influência do objetivo do estudo nas condições de contorno adotadas pelos pesquisadores. Dessa forma, é necessário elencar e discutir as principais aplicações desta ferramenta de saúde para complementar a constituição de um estado da arte, conforme proposto pelo presente estudo.

4.1.4 Aplicações e perspectivas futuras

Com a disseminação da metodologia EBME, é necessário considerar que, por vezes, há relação entre as diversas aplicações propostas e, por isso, é possível agrupá-las em tópicos de interesse que possuam abrangência, conforme Figura 3.

Figura 3 – Áreas de aplicação e tópicos de interesse da metodologia EBME



*Aplicações foco do presente estudo

Fonte: Adaptado de Choi *et al.* (2018)

Esses tópicos de interesse agrupam estudos direcionados à investigação de doenças infecciosas e não infecciosas, consumo de drogas lícitas como álcool, nicotina, cafeína e tabaco, drogas ilícitas como cannabis, cocaína e anfetamina, além de fármacos como antibióticos, ansiolíticos, antidepressivos e antiesquizofrênicos (HAN *et al.*, 2022; LORENZO; PICÓ, 2019; SINGER *et al.*, 2013).

Ademais, a EBME também foi utilizada para a investigação da disseminação da resistência antimicrobiana, vírus SARS CoV-2 e outros vírus durante a pandemia da COVID-19 (JOHAR *et al.*, 2023; ZHAO *et al.*, 2023; MAJLANDER *et al.*, 2021), entre outras aplicações abordadas no próximo subcapítulo.

Foco do presente estudo, o monitoramento biológico por meio da metodologia EBME constitui uma das ferramentas do acompanhamento da disseminação de diversas doenças e riscos à saúde humana. Os estudos avaliaram, por exemplo, a presença e concentração do vírus causador da pandemia da COVID-19 no esgoto bruto, além de bactérias e genes de resistência a antibióticos, conforme aplicações propostas por Machado *et al.* (2023), Haenni *et al.* (2022), Alexander *et al.* (2020) e Berendonk *et al.* (2015). Ao realizar a análise dos dados coletados, é possível auxiliar o direcionamento de ações de monitoramento e combate aos reconhecidos impactos causados por esses desafios sanitários.

Ao analisar as aplicações direcionadas às drogas lícitas, em consonância aos notórios problemas de saúde advindos do simples consumo ou abuso dessas substâncias, a EBME possui parte de suas aplicações direcionadas à detecção dessas substâncias ou seus respectivos biomarcadores, além da existência de possíveis correlações com fatores socioeconômicos, conforme Thomaidis *et al.* (2016).

À semelhança do contexto apresentado para as drogas lícitas, as aplicações da metodologia supracitada para drogas ilícitas objetiva oferecer uma metodologia alternativa ao monitoramento de seu consumo, cuja maneira tradicional prevê a aplicação de entrevistas e o acompanhamento de apreensões policiais. Dessa forma, o monitoramento epidemiológico do esgoto bruto permite a obtenção dos dados de consumo dos objetos de estudo por meio da análise da substância ou de seus metabólitos (HUIZER *et al.*, 2021).

Ainda em relação às possíveis aplicações da metodologia EBME, há registros do monitoramento da presença de substâncias, subprodutos e metabólitos advindos da indústria química. Conforme Choi *et al.* (2018), as aplicações são majoritariamente direcionadas a pesticidas, retardantes de chamas e plastificantes, além de substâncias per- e polifluoroalquil. O monitoramento por meio das águas residuárias fornece também a possibilidade de acompanhamento, por exemplo, de corpos hídricos e desenvolvimento de estudos biológicos, além das informações de consumo destas substâncias provenientes de indústrias químicas.

Elencado como um dos maiores dificultadores da garantia de exatidão em estudos de aplicação da EBME, a determinação do tamanho da população que contribui para as amostras de efluente coletadas também se tornou um dos objetos de estudo investigados. A população tem sido estimada por meio de biomarcadores endógenos e exógenos, compostos por pequenas moléculas, em oposição aos parâmetros operacionais comumente utilizados, como vazão, Demanda Química de Oxigênio (DQO) e Demanda Bioquímica de Oxigênio (DBO) (CHOI *et al.*, 2018).

Para essa finalidade, os biomarcadores comumente propostos, como creatinina, coprostanol, fármacos e cafeína, devem preencher, segundo O'Brien *et al.* (2017), alguns requisitos para sua utilização de forma exitosa. São avaliados fatores como a detecção química adequada da substância ante aos limites de quantificação apresentados pelos aparelhos utilizados no estudo e a ocorrência de correlação elevada entre a carga da substância e a população contribuinte, além da degradação da substância nas condições de contorno do estudo.

Por fim, a metodologia EBME possui amplo histórico de utilização para o monitoramento e estudo da dinâmica de consumo de fármacos e produtos de cuidado pessoal. Assim como nas aplicações anteriores, é realizada a análise química do esgoto doméstico em busca da detecção e avaliação da concentração dos fármacos em si, além dos metabólitos oriundos destas substâncias, a fim de avaliar a exposição a antibióticos, antidepressivos, antipsicóticos, analgésicos e opioides, dentre outros (ERICKSON *et al.*, 2021).

Ao analisar o estado da arte composto pelas aplicações supracitadas, a Tabela 1 reúne os estudos de aplicação da metodologia EBME com maior relevância, segundo a plataforma *Google Scholar*. Ao analisar os trabalhos, é possível afirmar que o atual estado da arte desta metodologia protagoniza uma significativa expansão no número de estudos publicados e seus respectivos tópicos de interesse, além da criação e disseminação de grupos de estudo internacionais com ampla interdisciplinariedade e, por fim, direcionamento de esforços para mitigar e superar os desafios inerentes à aplicação desta metodologia de vigilância de saúde pública.

4.1.5 Vantagens e desafios

A difusão do conceito EBME e suas diversas aplicações ao redor do mundo apresentam vantagens em relação às demais técnicas empregadas pela epidemiologia clássica, como a obtenção de informações de uma população de forma econômica, rápida, objetiva e ética, além da anonimidade das informações coletadas (LÓPEZ-GARCIA *et al.*, 2019).

Em contrapartida, existem também desafios atribuídos à elevada complexidade da matriz química e biológica do esgoto sanitário, fato que dificulta a extração e análise do metabólito ou substância de interesse, além da dificuldade em estimar com precisão a população que contribuiu para a amostra coletada (CHOI *et al.*, 2018). Assim, é possível afirmar que esses tópicos, embora não sejam capazes de inibir ou invalidar a aplicação de EBME, merecem atenção nas etapas de concepção e de discussão de resultados dos estudos que utilizam o esgoto como ferramenta epidemiológica.

Ainda em relação aos desafios, há dificuldades de implementação da metodologia em países com baixo índice de desenvolvimento humano, uma vez que a ausência de rede coletora de esgoto, ou ainda a ausência de manutenção e baixo índice de cobertura dificulta a representatividade das amostras coletadas (LORENZO; PICÓ, 2019). Outro notório desafio é a necessidade de sistemas de controle de qualidade de amostras em um contexto de medições complexas, e um amplo arcabouço de substâncias que podem ser identificadas e estudadas, conforme van Nuijs *et al.* (2018).

Tabela 1 – Estudos e exemplos de aplicações da metodologia EBME

Objeto de estudo	Substâncias, metabólitos ou biomarcadores investigados	Abrangência	Principais objetivos direcionados ao objeto de estudo	Referência
<i>Cannabis</i>	11-Nor-9-carboxi-THC (11-Nor-9-carboxi- Δ 9-tetrahydrocannabinol)	Zagreb (Suíça)	i) avaliar os padrões de consumo de <i>cannabis</i> ao longo da semana; ii) avaliar a influência da sazonalidade no consumo de <i>cannabis</i> ; iii) acompanhar as mudanças do consumo de <i>cannabis</i> durante 8 anos.	Krizman-Matasic <i>et al.</i> (2019)
Cafeína	Cafeína e paraxantina (1,7-dimetilxantina)	Campus universitário do sudoeste dos EUA	i) Medir indicadores de consumo da cafeína durante um ano acadêmico; ii) avaliar a variabilidade de consumo ao longo de dias, meses e semanas	Driver <i>et al.</i> (2020)
Pesticidas	Piretroide [3-ácido fenoxi-benzóico; e os isômeros cis e trans do ácido 3-(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxílico]	6 cidades da Itália	i) Avaliar a ingestão de pesticidas da população analisada	Rousis <i>et al.</i> (2017)
Biomarcadores	PGF 2 α , dnPGF 2 α e PGE 2	Reator em escala de bancada	i) Avaliar a estabilidade de três biomarcadores de estresse oxidativo em condições de esgoto e seus potenciais impactos para utilização em metodologias EBME	O'Brien <i>et al.</i> (2019)
Biomarcadores alimentícios, fármacos	Vitaminas, cafeína, entre outros	22 ETES localizadas na Austrália	i) Avaliar a correlação entre indicadores sociais e demográficos com a presença de biomarcadores no esgotamento sanitário	Choi <i>et al.</i> (2019)
Pandemia da COVID-19	Vírus SARS-CoV-2	Sudeste do estado da Virgínia (EUA)	i) avaliar a contaminação por COVID-19 durante um período de 21 semanas, por meio da análise do esgoto bruto	Gonzalez <i>et al.</i> (2020)
Resistência antimicrobiana	Bactérias resistentes a antibióticos	2 ETES com localização desconhecida	i) Avaliar a prevalência de bactérias resistentes a antibióticos ante ao emprego do tratamento terciário para o esgoto sanitário analisado	Guardabassi, Wong e Dalsgaard (2002)

Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

Por fim, de acordo com Sims e Kasprzyk-Hordern (2020), um ponto de atenção ao interpretar os resultados obtidos por estudos que utilizam a metodologia EBME é a complexidade advinda das diversas variáveis que podem influenciar na concentração das substâncias analisadas. Nesse contexto, as ferramentas estatísticas aplicadas podem auxiliar no teste de hipóteses estatísticas ao conferir confiabilidade e método científico aos dados analisados, por meio da análise de tendências, , análises multivariadas, inferências causais, entre outras possibilidades.

4.2 A resistência antimicrobiana como uma das interfaces entre o saneamento básico e a saúde humana

Ao integrar a lista das principais ameaças à saúde pública enfrentadas pela humanidade, a resistência antimicrobiana (RAM) pode ser definida como o aumento da resistência inerente às bactérias, vírus, fungos e parasitas aos medicamentos utilizados para conter infecções, ou seja, antibióticos, antivirais, antifúngicos e antiparasitários. Dentre os diversos fatores que fomentam o surgimento e disseminação dessa resistência, pode ser destacado o uso inadequado e excessivo de antibióticos pela população (WHO, 2021b).

Embora a resistência antimicrobiana seja comumente considerada uma característica adquirida, há presença intrínseca de genes de resistência no genoma de diversas espécies microbianas; ou seja, é possível afirmar que alguns microrganismos possuem mecanismos de combate aos efeitos dos antibióticos, ainda que não haja pressão seletiva pelo uso de medicamentos ou transferência horizontal de genes (THG). Desta forma, existem mecanismos que combatem a entrada dos fármacos por meio de estruturas celulares adicionais ou realizam seu efluxo, por exemplo (COX; WRIGHT, 2013).

Além do uso indiscriminado dos antibióticos, as Estações de Tratamento de Esgotos (ETEs) podem ser apontadas como um dos atores que corroboram para a disseminação da resistência antimicrobiana, conforme assinalado por Bouki *et al.* (2013). Isso se deve ao fato de que, embora sejam apresentados diferentes percentuais de remoção de bactérias e genes resistentes a antibióticos nos sistemas de tratamento de esgotos, diversos estudos indicam esses sistemas como contribuintes a esse problema de saúde pública.

Dessa forma, são diversos os estudos responsáveis por reportar a presença de bactérias resistentes a um ou mais antibióticos, em caráter simultâneo, no esgoto sanitário, como por exemplo: *Escherichia coli*, *Pseudomonas putida*, *Escherichia fergusonii*, *Acidovorax temperans*, entre outros microrganismos (MACHADO *et al.*, 2020).

Tendo em vista os argumentos apresentados, é possível afirmar que a RA é uma temática em ampla discussão ao redor do mundo, nos âmbitos acadêmico, político e econômico. Dessa forma, a proposição de estudos que objetivem avanços e respostas aos tópicos de interesse dessa temática estão em ampla consonância com a garantia da saúde humana.

4.2.1 Histórico

Ao analisar o histórico de surgimento da resistência aos antibióticos, é necessário retroceder ao entendimento da criação dos antibióticos em si. A origem da palavra antibiótico é relativa ao termo antibiose, a qual descreveu, inicialmente, a ação oposta entre diferentes organismos, como por exemplo, fungos vs bactérias ou bactérias vs protozoários. Posteriormente, a palavra recebeu um novo significado, advindo da descrição dos metabólitos secundários produzidos por bactérias e fungos, a fim de inibir o crescimento desses próprios organismos (NICOLAOU; RIGOL, 2018).

O primeiro uso conhecido de antibióticos é atribuído à civilização chinesa há mais de 2.500 anos, a partir da utilização terapêutica de grãos de soja mofados para a cura de furúnculos, carbúnculos e infecções similares. Em um contexto científico moderno, as observações incipientes de observação microbiana são atribuídas ao cientista Robert Hooke, no ano de 1665. Apesar do longínquo histórico apresentado, o primeiro antibiótico disponível para uso médico foi a penicilina, no ano de 1946, a partir da descoberta de Alexander Fleming e o desenvolvimento clínico realizado por Howard Florey e Ernst Boris (KORKOUTA *et al.*, 2018; NICOLAOU; RIGOL, 2018).

Após esse marco histórico, o desenvolvimento de novos antibióticos ao longo dos anos permitiu o combate a diversas doenças para as quais a penicilina não era capaz de oferecer tratamento, como a tuberculose e outras infecções bacterianas. Isso foi possibilitado pela criação de novas classes de antibióticos, como as cefalosporinas,

aminoglicosídeos, glicopeptídeo, lincomicina, cloranfenicol e sulfonamidas (NICOLAOU; RIGOL, 2018).

O atual estado da arte atribuído às discussões e descobertas de novos medicamentos reporta seu ponto mais baixo em oitenta anos. Nesse cenário, há o emergente desafio sanitário atribuído à disseminação da resistência aos antibióticos, impulsionada por mutações bacterianas e pela transferência horizontal dos genes de resistência. Desta forma, as esperanças futuras estão no desenvolvimento de estratégias para combater a resistência antimicrobiana, além da proposição de pesquisas focadas na criação de novos agentes antimicrobianos, com o auxílio de técnicas como a inteligência artificial (COOK; WRIGHT, 2022).

Em relação à resistência aos antibióticos, a origem desse fenômeno pode ser atribuída ao ambiente, em momentos anteriores ao uso clínico dos antibióticos; os organismos produtores de antibióticos são possíveis fontes de genes de resistência, responsáveis por inibir a ação de antibióticos até hoje. Dessa forma, ante a presença desses genes na natureza, a disseminação pode ocorrer durante a divisão celular (transferência vertical) ou aquisição (transferência horizontal de genes) (PERRY; WAGLECHNER; WRIGHT, 2016).

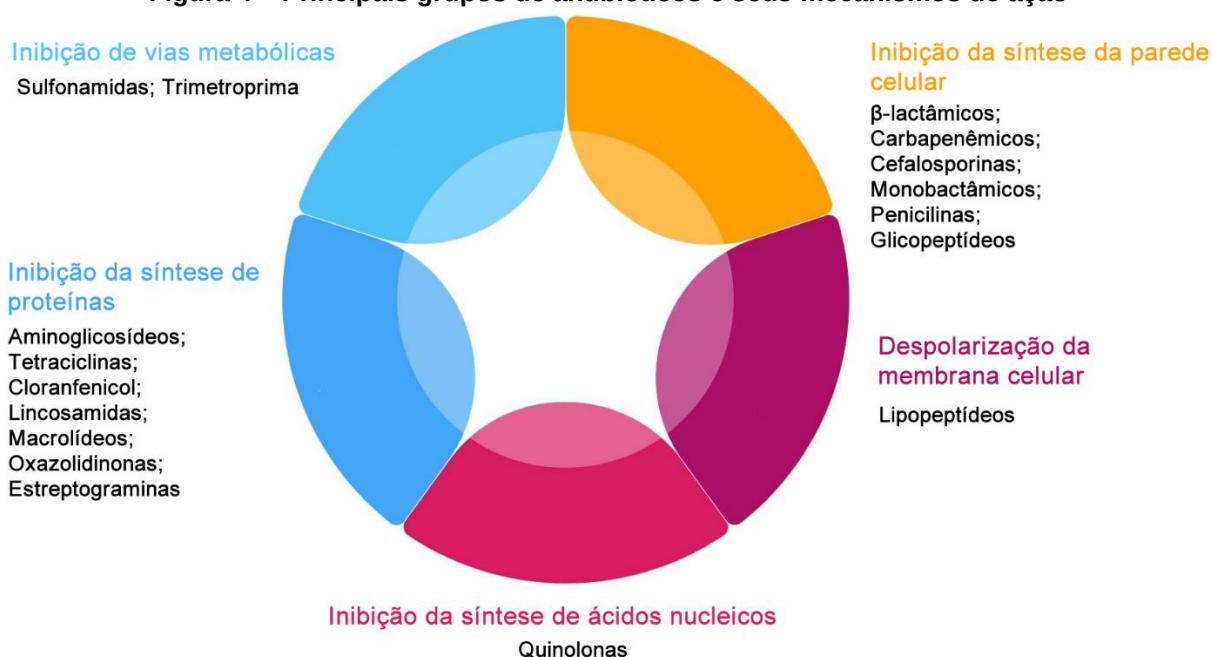
Ao analisar o atual estado da arte das discussões inerentes a resistência antimicrobiana, é possível elencar diversos tópicos de interesse, tais como o entendimento da origem deste desafio sanitário, a pressão seletiva causada por atividades antrópicas, análise de ocorrência de resistência em amostras antigas, equilíbrio entre a velocidade de disseminação da resistência e o desenvolvimento de novos medicamentos, entre outras estratégias inovadoras de combate à resistência.

4.2.2 Mecanismos de ação

A fim de discutir a temática da RA, pautada como um dos grandes desafios sanitários da humanidade, é preciso apresentar considerações acerca dos mecanismos de combate aos microrganismos intrínsecos aos fármacos, além dos processos de aquisição dos genes de resistência, a disseminação da RA, suas consequências para a saúde humana e, por fim, métodos e planos para sua contenção.

Os antibióticos são considerados importantes agentes no combate aos microrganismos. Esses fármacos podem ser classificados a partir de seus mecanismos de ação, responsáveis por atuar, por exemplo, na inibição da síntese da parede celular, proteínas e ácidos nucleicos e vias metabólicas dos microrganismos, além de despolarizar suas membranas celulares (REYGAERT, 2018). A fim de exemplificar os grupos de fármacos que possuem os mecanismos de ação supracitados, a Figura 4 mostra grupos de antibióticos e suas respectivas classificações.

Figura 4 – Principais grupos de antibióticos e seus mecanismos de ação



Fonte: Adaptado de Reygaert *et al.* (2018)

Em relação aos mecanismos presentes na Figura 4, a inibição da síntese da parede celular ocorre pela interrupção da formação de peptidoglicano, um dos principais componentes da parede celular das bactérias e responsável por conferir a rigidez essencial para a sobrevivência desses microrganismos. Assim, os antibióticos da classe beta-lactâmicos, por exemplo, se unem a enzimas que atuam na etapa de síntese de peptidoglicanos, de forma a impedir a formação de ligações entre as cadeias moleculares e, por consequência, causando seu enfraquecimento (BHATTACHARJEE, 2022).

O mecanismo de inibição da síntese de proteínas, por sua vez, ocorre a partir da interação dos antibióticos com o ribossomo das bactérias, de forma a inibir os

processos de tradução celular, responsáveis pela sintetização de proteínas. Assim, conforme indicado por McCoy, Xie e Tor (2011), classes como os aminoglicosídeos são responsáveis por afetar etapas críticas da síntese proteica, a partir, por exemplo, de interferências no processo de decodificação do ribossomo 30s.

Ao possibilitar ações de inibição da síntese de ácidos nucleicos, os antibióticos da classe dos quinolonas utilizam mecanismos específicos para interrupção da replicação do DNA e transcrição do RNA, ou seja, ações essenciais para a sobrevivência e multiplicação dos organismos que causam infecções no hospedeiro (YILANCIOGLU, 2019). No caso das quinolonas, a atuação dos fármacos objetiva a inibição do DNA girase, uma das principais enzimas que atuam na replicação do material genético bacteriano.

Ainda conforme exposto na Figura 4, Epanand *et al.* (2010) indicam que a despolarização pode ocorrer a partir da redução ou inibição da diferença de potencial elétrico através da membrana celular. Dessa forma, após a despolarização, há interferências na capacidade das bactérias realizarem o mantimento de íons críticos para suas funções vitais. Assim, a despolarização da membrana celular pode ser caracterizada como um mecanismo eficiente de combate às infecções bacterianas a partir da utilização de antibióticos como os lipopeptídeos.

Em oposição aos mecanismos de ação dos antibióticos, as bactérias resistentes possuem diversos mecanismos de resistência, os quais encontram-se em constante evolução e, por conseguinte, constituem um dos principais desafios sanitários da humanidade. Conforme exposto por Munita e Arias (2016), os principais mecanismos são mutações em genes que codificam alvos dos antibióticos e a superexpressão de bombas de efluxo capazes de expelir o medicamento, além de proteção do alvo do antibiótico por meio de proteínas. Alguns exemplos de mecanismos de resistência aos antibióticos estão expostos na Tabela 2.

Conforme Martinez (2014), esses mecanismos de resistência são transmitidos principalmente por meio de dois processos distintos: mutações e transferência horizontal de genes (THG). As mutações evolutivas podem ocorrer em genes alvo dos antibióticos, por exemplo; já a transferência de genes permite a aquisição de material genético capaz de conferir resistência sem o contato prévio com os antibióticos. Dessa

forma, o acompanhamento da disseminação da resistência aos antibióticos torna-se complexo, visto que os genes advêm de origem evolutiva, mas também podem surgir a partir de pressão seletiva em ambientes com ampla exposição aos fármacos.

Tabela 2 – Mecanismos de resistência a antibióticos

Mecanismo de resistência	Tipo de antibiótico	Exemplo
Hidrólise, efluxo, alvo alterado	P-Lactâmicos	Penicilinas
Fosforilação, acetilação, nucleotidilação, efluxo, alvo alterado	Aminoglicosídeos	Gentamicina
Reprogramação da biossíntese de peptidoglicano	Glicopeptídeos	Vancomicina
Monooxigenação, alvo alterado, efluxo	Tetraciclina	Minociclina
Hidrólise, efluxo, alvo alterado, glicosilação, fosforilação	Macrolídeos	Azitromicina
Nucleotidilação, efluxo, alvo alterado	Lincosamidas	Clindamicina
Líase Carbono-Oxigênio, efluxo, alvo alterado, acetilação	Estreptograminas	Synercid
Efluxo, alvo alterado	Oxazolidinonas	Linezolid
Acetilação, alvo alterado, efluxo	Fenicóis	Cloranfenicol
Acetilação, alvo alterado, efluxo	Quinolonas	Ciprofloxacina
Efluxo, alvo alterado	Pirimidinas	Trimetoprima
Efluxo, alvo alterado	Sulfonamidas	Sulfametoxazol
ADP-ribosilação, alvo alterado, efluxo	Rifamicinas	Rifampicina

Fonte: Adaptado de Aljeldah (2022)

Em consonância com as definições e discussões inerentes à aquisição da resistência antimicrobiana, além dos mecanismos de ação dos antibióticos, é notório que a não suscetibilidade dos microrganismos aos fármacos resulta em grandes danos aos seres humanos. Desta forma, sem ações de sucesso em sua contenção, é esperado que este desafio sanitário seja responsável por 10 milhões de mortes anuais em 2050, superando o câncer, cólera, entre outras doenças, em um cenário de redução no número de antibióticos desenvolvidos pela indústria de fármacos (O'NEILL, 2016).

A fim de garantir que as doenças continuem sendo tratadas com os antibióticos existentes e acessíveis economicamente, diversas são as iniciativas das nações para combater a resistência microbiana. Dessa forma, foram propostos planos nacionais e mundiais de combate à RA (BRASIL, 2019; WHO, 2016). Esses planos possuem como pilares o engajamento da sociedade nessa temática, incentivo para a prevenção de infecções, acesso seguro aos antibióticos existentes, criação de planos nacionais

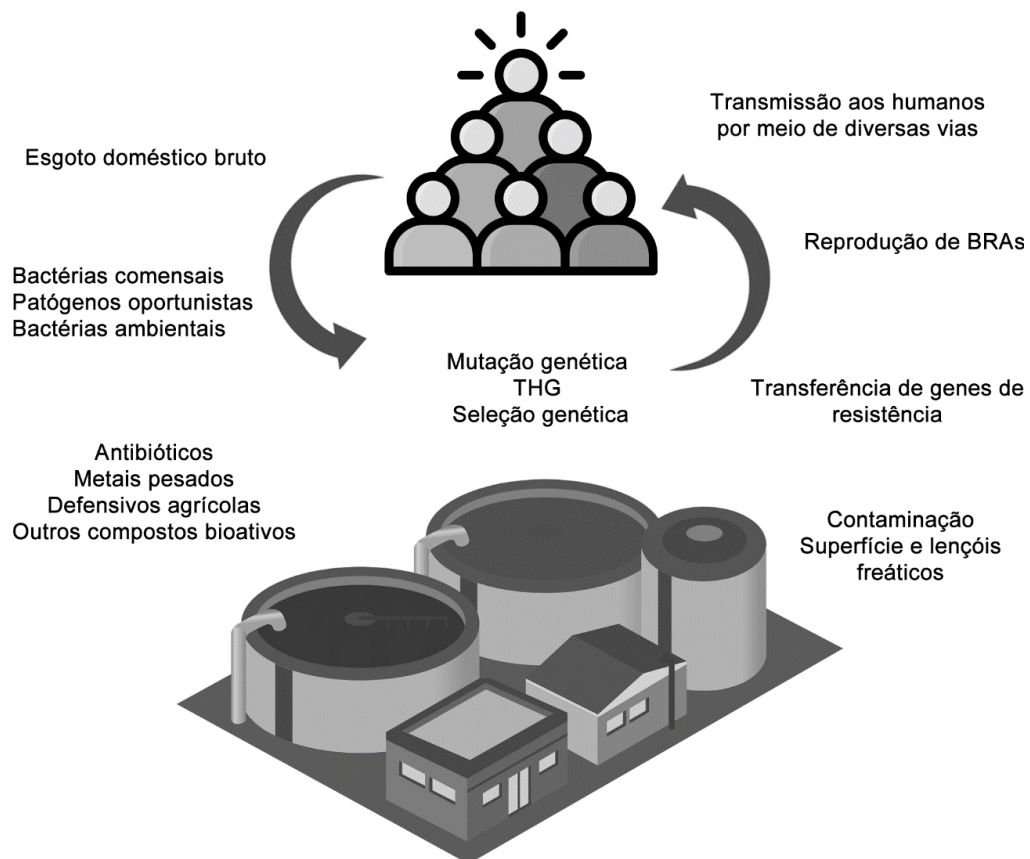
e específicos às nações e discussão da temática do papel do uso indiscriminado de antibióticos em animais, entre outros.

4.2.3 Bactérias resistentes a antibióticos no esgoto sanitário

Conforme apresentado no item 4.1, diversos são os estudos da literatura que detectaram e caracterizaram as bactérias resistentes presentes no esgoto sanitário, conforme Machado *et al.* (2023).

Em relação ao papel das ETEs no processo de disseminação da resistência antimicrobiana, é reconhecido o ambiente de convergência entre bactérias comensais humanas, patogênicas e outros microrganismos, além de resíduos de antibióticos e outros contaminantes (MANAIA, 2014). Assim, conforme exposto na Figura 5, há um ciclo de possíveis rotas de sobrevivência e disseminação dessa resistência entre os seres humanos.

Figura 5 – Dinâmica de ocorrência da resistência antimicrobiana em ETEs



Fonte: Adaptado de Manaia (2014)

No contexto apresentado, existem diversas condições físicas e químicas capazes de influenciar na existência e prevalência de BRAs no esgoto sanitário. Em relação a temperatura, pH, condutividade elétrica e oxigênio dissolvido, há a possibilidade de influência a partir da imposição de condições de estresse capazes de induzir a sobrevivência ou crescimento de algumas populações de microrganismos, assim como as condições inerentes à carga orgânica e de disponibilidade dos nutrientes (MANAIA *et al.*, 2018).

A partir dessa premissa, uma das hipóteses do presente trabalho postula que não haverá diferença na concentração das BRAs no esgoto bruto entre os períodos sazonais seco e chuvoso e, por isso, estratégias de combate a RA devem considerar o período sazonal de implantação. Por fim, em relação aos fatores operacionais, tais como tempo de detecção hidráulica e idade do lodo, esses influenciam na prevalência de BRAs, uma vez que podem ser caracterizados como promotores de oportunidades para seleção bacteriana ou recombinação genética (MANAIA *et al.*, 2018).

Diversas são as populações de BRAs detectadas em esgotos brutos e tratados, biofilmes de esgoto hospitalar, água potável, lodo de esgoto, entre outros. Assim, Bouki *et al.* (2013) elencam como exemplos a ocorrência, no esgoto, de populações de *Enterobacteriaceae* e *Aeromonas spp.*, responsáveis por apresentar resistência a 21 diferentes antibióticos, principalmente percentes ao grupo das quinolonas.

Existem ainda diversos trabalhos que detectaram a presença de bactérias resistentes a múltiplos antibióticos no esgoto, conforme Kummerer (2009). Nesse contexto, uma das hipóteses do presente trabalho é postulada a partir da possibilidade da ocorrência de correlações estatisticamente significativas entre a concentração de bactérias resistentes a antibióticos distintos em uma mesma ETE ou até mesmo entre indicadores auxiliares (*Escherichia coli* ou coliformes totais). Assim, nem todas as BRAs precisam ser monitoradas em caráter simultâneo.

Em relação às BRAs presentes no esgoto doméstico bruto de Belo Horizonte, foco do presente estudo, a caracterização dos microrganismos apresentou o filo Proteobacteria como o de maior abundância relativa, seguidos pelo filo Firmicutes e Bacteroidetes. Nesse cenário, o gênero mais abundante encontrado foi o *Escherichia*,

seguido dos gêneros *Enterococcus*, *Shigella*, *Enterobacter*, *Klebsiella* e *Citrobacter* (MACHADO *et al.*, 2023).

Ainda em relação a análise do esgoto bruto do município de Belo Horizonte, Coelho (2023) reportou predominância dos gêneros *Escherichia*, *Pseudomonas*, *Citrobacter*, *Chryseobacterium*, *Enterobacter*, *Providencia* e *Wautersiella*. Vale destacar que o gênero *Enterobacter*, detectada no efluente bruto por ambas pesquisas, é citada na lista de prioridade global para bactérias patogênicas resistentes aos antibióticos que apresentam ameaça à saúde global (WHO, 2017).

Em um complexo contexto de impactos advindos de diversas variáveis, a dinâmica de disseminação da resistência a antibióticos é influenciada, além das ETEs, por fatores do uso comunitário de fármacos, presença e evolução da resistência antimicrobiana no ambiente, uso de antibióticos em animais destinados a produção de alimentos, além do uso destes fármacos e outros fatores inerentes aos hospitais (PRESTINACI *et al.*, 2015).

Nesse sentido, é possível afirmar que, tendo em vista o papel de destaque dos efluentes sanitários na dinâmica de disseminação da resistência antimicrobiana, são necessários mais estudos destinados a monitorar, controlar e combater esse desafio sanitário. Além disso, é necessário ainda relacionar e considerar ainda as diversas variáveis que compõem o cenário de descrição da resistência aos antibióticos.

4.2.4 Fatores de impacto na dinâmica de elementos de disseminação da resistência aos antibióticos

Ante o protagonismo da RAM como um dos principais desafios sanitários globais, diversos são os trabalhos da literatura responsáveis por elencar e discutir os diversos fatores capazes de impactar na dinâmica e disseminação da resistência aos antibióticos em diversos ambientes e contextos. Embora caracterizado como um fator primário, conforme exposto por WHO (2021), ou secundário, conforme indicado por Sidharthan (2023), de causa para o aumento dessa disseminação, o consumo de antibióticos é um reconhecido tópico de interesse do combate a RAM.

Ao analisar as tendências globais em resistência aos antibióticos e seu consumo, Hou *et al.* (2023) obtiveram correlações positivas entre o consumo de antibióticos e as taxas de resistência para diversas combinações de bactérias patogênicas em países de alta renda. Em contrapartida, os autores registraram poucas correlações significativas para as mesmas análises em países de média e baixa renda. Dessa forma, além de destacar a divergência entre o papel do consumo indiscriminado de antibióticos como uma das causas da disseminação da resistência antimicrobiana, é possível destacar o impacto do cenário socioeconômico.

Em relação ao cenário socioeconômico, Hendriksen *et al.* (2019) destacam que fatores como acesso ao saneamento básico, saúde geral da população e infraestrutura de saúde desempenham papéis centrais na determinação dos níveis de resistência antimicrobiana. O estudo determinou que, em países com menor expectativa de vida, maiores taxas de mortalidade infantil e materna e práticas deficientes de saneamento possuem maior níveis de RAM. Dessa forma, é possível afirmar que o combate a esse desafio sanitário global passa pela obtenção de melhorias significativas nas condições de vida, saúde pública e ambiental.

Ao realizar análises multivariadas e univariadas (regressão logística e correlação simples), Collignon *et al.* (2018) encontraram associações significativas inversas entre a RAM e PIB *per capita*, educação, infraestrutura e gastos públicos com saúde. Por sua vez, temperaturas mais altas, governança precária e maior proporção de gastos de saúde privados em relação aos públicos estavam positivamente correlacionados com a disseminação de cepas e gêneses de resistências. Ao realizar análises multivariadas, Collignon *et al.* (2018) reportaram que uma melhor infraestrutura e governança demonstraram associações a índices mais baixos de RAM; porém, o consumo de antibióticos não mostrou associação significativa com as taxas de disseminação.

Além do consumo de antibióticos e de variáveis socioeconômicas, a utilização de antibióticos em animais produtores de alimentos é classificada como fator significativamente associado ao aumento das taxas de resistência antimicrobiana (SIDHARTHAN, 2023). Os antibióticos são utilizados na prevenção e tratamento de doenças nesses animais, além de objetivar o aumento de produtividade, conforme

Hao *et al.* (2014). Assim, a prática da aplicação de doses de antibióticos por um longo período, em uma grande quantidade de animais, promove a seleção natural de cepas bacterianas resistentes e, por consequência, sua possível disseminação, segundo os autores.

Em relação à presença de genes e bactérias resistentes em ambientes naturais, como águas de rios, as alterações em características ambientais, como a temperatura, também possuem influência reconhecida na dinâmica de disseminação da resistência aos antibióticos. Assim, Zheng *et al.* (2018) demonstraram que, em períodos de temperaturas elevadas, houve não apenas a maior abundância de genes de resistência a antibióticos, mas também variações na composição da comunidade bacteriana, indicando uma estreita relação entre a sazonalidade, as condições climáticas e a distribuição e transferência de resistência antimicrobiana em ecossistemas naturais.

Uma das conclusões mais importantes obtida pela análise dos estudos mencionados são as indicações de que a redução do consumo de antibióticos, embora necessária, não será suficiente para controlar a disseminação de microrganismos resistentes. Este desafio sanitário deve apresentar combate integrado e multifacetado em questões sanitárias, socioeconômicas e ambientais, além de políticas efetivas para garantir a prescrição e uso adequado de antibióticos.

4.3 A pandemia da COVID-19 como uma das interfaces entre o saneamento básico e a saúde humana

Iniciada em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, na China, a pandemia da COVID 19 possui como causa a disseminação e contaminação pelo vírus denominado 2019nCoV, em caráter provisório, e posteriormente como SARS-CoV-2 (ZHOU *et al.*, 2020; GORBALENYA *et al.*, 2020). Caracterizada como uma síndrome respiratória aguda, a COVID-19 possui sintomas variados, uma vez que pacientes relatam desde a ausência de sintomas até pneumonias de alto risco. Ademais, são registrados ainda sintomas como febre alta, perda do olfato e paladar (STRUYP *et al.*, 2022).

Segundo Karia *et al.* (2020), a transmissão do vírus e, por consequência, a aquisição da doença, pode ocorrer por modos diretos ou indiretos. A transmissão direta

compreende o contato com aerossóis, na forma de gotículas contaminadas, além da interação com fluídos corporais infectados pelo vírus. Em caráter indireto, por sua vez, estão inseridos os contatos com superfícies, objetos e instrumentos por um paciente infectado.

Em relação às rotas de transmissão do vírus SARS-CoV-2, estudos realizados ao longo da pandemia apontam a transmissão por vias aéreas como a principal via de contaminação. Em relação a detecção do vírus da COVID-19 no esgoto bruto, ao contrário da transmissão aérea, o contato com fezes ou superfícies contaminadas pelo vírus por meio dos esgotos é considerada extremamente baixa (RAHMAN *et al.*, 2020; JONES *et al.*, 2020).

Conforme dados presentes no painel de dados e informações da pandemia de COVID-19, disponibilizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em março de 2024, os dados da doença ao redor do mundo indicam 774.631.444 casos confirmados, 7.591.216 mortes e 13.346.989.954 doses de vacina administradas (WHO, 2024). Dessa forma, em vista ao processo de disseminação da doença, exposto nos números supracitados, houve expressivo aumento na demanda por medicamentos, vacinas, diagnósticos e testes de detecção da doença (WHO, 2020).

Em favor à notória necessidade de diagnosticar e mapear as pessoas infectadas pela COVID-19, aliado à alarmante 148ª posição ocupada pelo Brasil no ranking de testes da doença a cada um milhão de habitantes (WORLDOMETERS, 2022), a epidemiologia baseada em esgotos foi utilizada para monitoramento da doença em diversos estudos (ARAÚJO *et al.*, 2022; CHERNICHARO *et al.*, 2021; PRADO *et al.*, 2021). Essa ferramenta possibilitou, portanto, a aquisição de valiosos dados sobre as massas populacionais que contribuem para as alíquotas de esgotos coletadas e analisadas.

Os diversos estudos publicados, segundo a temática da EBME, propiciaram discussões direcionadas à efetividade da epidemiologia baseada em esgotos como ferramenta de vigilância sanitária, duração ideal para as campanhas de coleta, e aplicação de ferramentas estatísticas aos dados obtidos, dentre outros tópicos de interesse.

Além da interface entre a pandemia da COVID-19 e o saneamento básico, há os desdobramentos das infecções por SARS-CoV-2 na dinâmica de disseminação da resistência antimicrobiana. Isso se deve ao fato de que diversos pacientes desenvolvem coinfeções bacterianas, em conjunto a COVID-19, e, dessa forma, precisam da prescrição de antimicrobianos e vermícidias. Além dos casos com real necessidade, houve no Brasil registros de consumo da cloroquina e seu derivado, a hidroxicloroquina, além de ivermectina, nitazoxanida, remdesivir e a azitromicina. Entretanto, em período contemporâneo ao consumo desses medicamentos, não há evidências científicas de que estes apresentam eficácia e segurança ante a COVID19 (SANTOS-PINTO; MIRANDA; OSORIO-DE-CASTRO, 2021).

Dessa forma, é possível afirmar que o enfrentamento da pandemia protagonizou uma das diversas interfaces entre o saneamento e a saúde humana, além da notória relação com a dinâmica de disseminação da resistência antimicrobiana, ao passo que o consumo de antibióticos, elevado durante a pandemia da COVID-19, é apontado como principal acelerador da disseminação desta crise sanitária global.

4.4 O Índice de Vulnerabilidade da Saúde (IVS) como uma das interfaces entre o saneamento básico e a saúde humana

Entre os tópicos de interesse dos estudos de combate a resistência antimicrobiana está inserida a premissa de que, conforme exposto em diversos trabalhos da literatura, os índices relacionados a RAM possuem correlação forte e inversamente proporcional com os indicadores de acesso aos serviços de esgotamento sanitário e água potável (IKHIMIUKOR *et al.*, 2022; COLLIGNON *et al.*, 2018; HENDRIKSEN *et al.*, 2019).

No município de Belo Horizonte, por exemplo, alguns desses indicadores sanitários são utilizados pela Prefeitura de Belo Horizonte (PBH) para cálculo do índice de vulnerabilidade da saúde (IVS), responsável por combinar diversas variáveis socioeconômicas e de acesso ao saneamento básico, conforme exposto na Tabela 3 (PBH, 2018). Dessa forma, esse indicador compila a avaliação dos indicadores a partir de pesos definidos advindos da opinião de especialistas. Os resultados obtidos, por sua vez, são responsáveis por atribuir, a cada um dos setores censitários, índices de vulnerabilidade da saúde baixo, médio, elevado e muito elevado (PBH, 2018).

Tabela 3 – Indicadores utilizados no cálculo do índice de vulnerabilidade da saúde (IVS)

Tema	Indicador
Saneamento	Percentual de domicílios particulares permanentes com abastecimento de água inadequado ou ausente
	Percentual de domicílios particulares permanentes com esgotamento sanitário inadequado ou ausente
	Percentual de domicílios particulares permanentes com destino do lixo de forma inadequada ou ausente
Socioeconômico	Razão de moradores por domicílio
	Percentual de pessoas analfabetas
	Percentual de domicílios particulares com rendimento per capita até meio salário-mínimo
	Percentual de pessoas de raça/cor preta, parda e indígena

Fonte: PBH (2018)

Em relação à base territorial desse índice, os oito indicadores supracitados foram calculados para uma área composta por 3936 setores censitários, determinados a partir do censo realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2022).

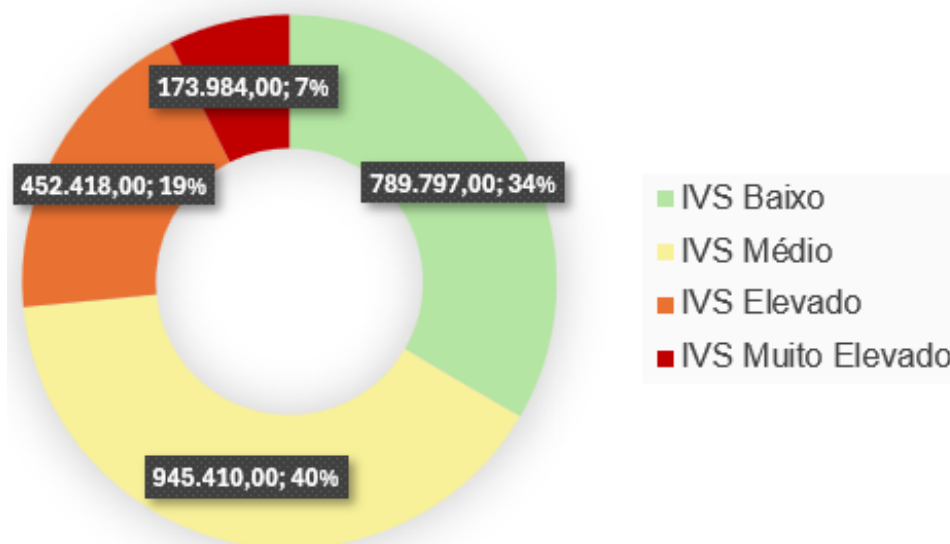
Na última edição do índice, calculada no ano de 2012, ante a consolidação dos dados obtidos para cada um dos setores censitários, houve a classificação de 162 bairros com baixo risco de vulnerabilidade da saúde, 159 bairros com médio risco, 141 bairros com risco elevado, 27 com o risco muito elevado e, por fim, 23 bairros com o status de não avaliados. Em relação às regionais municipais, o menor índice de vulnerabilidade da saúde é obtido na Regional Centro-Sul (localizado na bacia de esgotamento sanitário A), ao passo que o maior risco está presente na Regional Norte (localizado na bacia de esgotamento sanitário B) (PBH, 2018).

Em relação a distribuição da população em cada uma das categorias de vulnerabilidade no município, a Figura 6 é responsável por reportar o número de habitantes inseridos em cada classe de vulnerabilidade.

Embora a última versão do IVS tenha sido calculada no ano de 2012, esse ainda é mantido como um dos índices que compõem os estudos do Plano Municipal de Saneamento Básico (PMSB) de Belo Horizonte, ao passo que, segundo PBH (2020), representa um prolífico instrumento de avaliação das políticas de saúde do município,

com resultados que possuem associações com indicadores relacionados às condições socioeconômicas.

Figura 6 – Distribuição da população de Belo Horizonte por categoria de IVS em 2012



Fonte: Elaborado pelo autor a partir de dados de PBH (2018)

Ante a contextualização apresentada, uma das hipóteses do trabalho postula que devido às diferenças de IVS entre as bacias de esgotamento sanitário A e B, localizadas em Belo Horizonte, haverá diferença estatística significativa entre as concentrações de BRAs detectadas em ETEs inseridas em cada uma das bacias supracitadas e, por isso, essas precisariam ser monitoradas em conjunto. Em caso de não atendimento à hipótese apresentada, o monitoramento diminuto oportunizaria diminuição dos recursos empregados no estudo e, por consequência, possibilidade de expansão de fatores como o número de amostras coletadas.

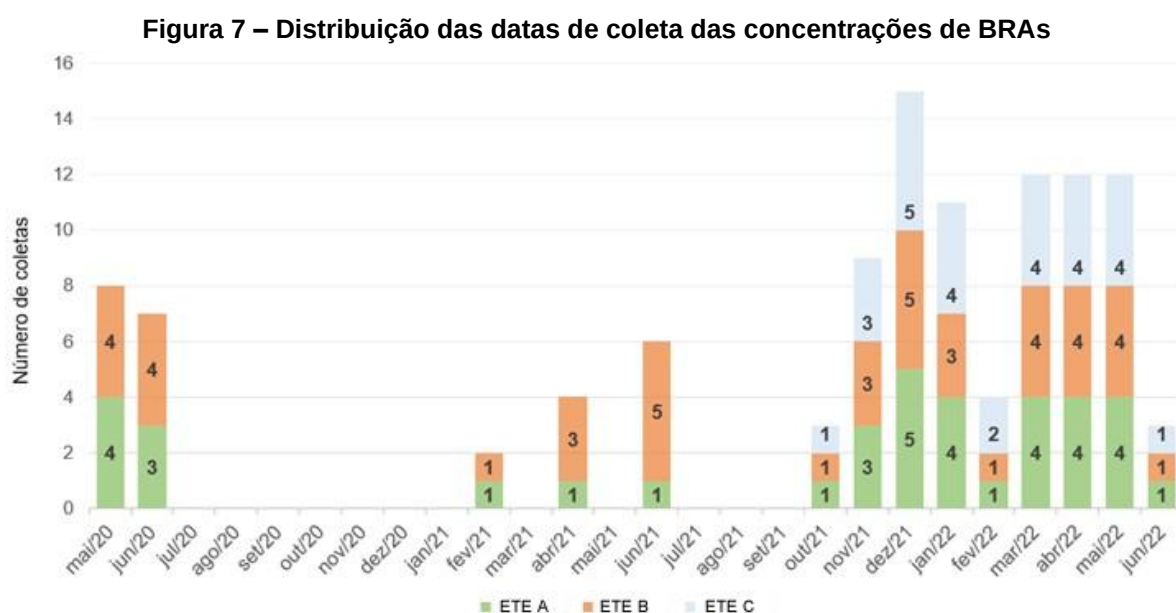
5 METODOLOGIA

A metodologia proposta foi dividida em quatro etapas, descritas nos itens a seguir.

5.1 Obtenção de dados secundários

Foram utilizados dados secundários pertinentes a diferentes tópicos de interesse do presente trabalho. O principal banco de dados obtido, utilizado nos objetivos específicos de I a V, contém as concentrações de Bactérias Heterotróficas Totais (BHTs) e BRAs aos antibióticos de referência amoxicilina (AMO), azitromicina (AZT), cefalexina (CFX), triazol (sulfametoxazol + trimetoprima) (TRZ) e meropenem (MRP), a partir de coletas no esgoto bruto de três diferentes ETES, duas localizadas em Belo Horizonte (Bacias de esgotamento sanitário A e B) e uma no município de Confins (Bacia de esgotamento sanitário C).

As concentrações foram determinadas por Coelho (2023) e Machado *et al.* (2023), segundo metodologia descrita por Machado e Araújo (2022), a partir de coletas independentes e compostas das amostras do esgoto bruto das bacias de esgotamento sanitário, em coletas realizadas na entrada de suas respectivas ETES, em 2020 (15 coletas), 2021 (32 coletas) e 2022 (53 coletas), conforme Figura 7.



Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

Para a investigação das hipóteses apresentadas, foram utilizadas as concentrações de *Escherichia coli* e coliformes totais já presentes no banco de dados utilizado. As concentrações foram obtidas para nove coletas realizadas no ano de 2022 por Sena (2022) e Coelho (2023).

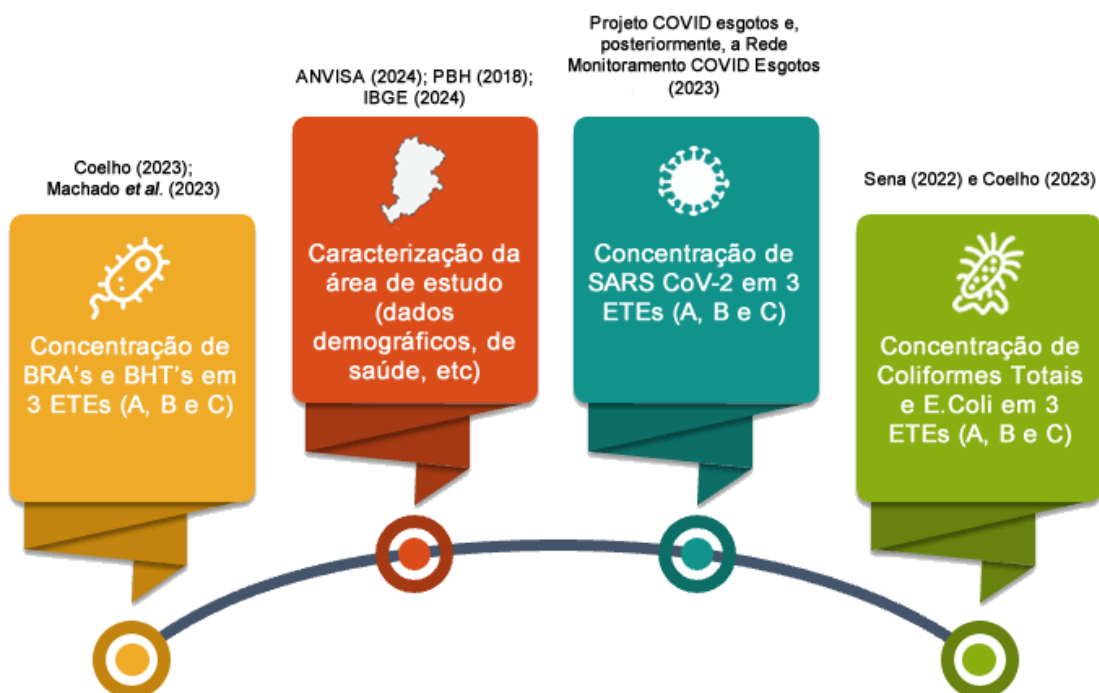
Ademais, foram obtidas também as concentrações do vírus SARS-CoV-2 no esgoto bruto das três ETES de interesse, a partir das informações disponibilizadas pelo Projeto COVID esgotos e, posteriormente, pela Rede Monitoramento COVID Esgotos (2023) em seu painel online no aplicativo *Power BI*. Em ambos os bancos de dados, as informações obtidas são referentes às semanas epidemiológicas nas quais Coelho (2023) e Machado *et al.* (2023) realizaram coletas para determinação da concentração de BRAs e BHTs.

A caracterização da área de estudo foi feita a partir das bacias de esgotamento sanitário estudadas por Coelho (2023) e Machado *et al.* (2023), fonte dos dados secundários utilizados neste trabalho. Para esse fim, foram coletados dados sobre condição de saúde das bacias de esgotamento, comercialização de antibióticos, infraestrutura de saneamento, distribuição de unidades hospitalares, dados demográficos e históricos de Belo Horizonte, em relação às ETES A e B. Em relação a ETE C, foram coletadas as vazões estimadas e número de passageiros mensal do Aeroporto Internacional Tancredo Neves. Essa caracterização tem como objetivo subsidiar a contextualização dos dados secundários obtidos, além de fornecer elementos de auxílio à discussão dos resultados.

As fontes consultadas para cada um dos tópicos de interesse supracitados estão expostas na Figura 8. Uma vez que a maior parte da área das bacias de esgotamento analisadas estão localizadas no município de Belo Horizonte, o foco de obtenção de informações de agregação municipal foi atribuído a esse município.

Em relação ao consumo de antibióticos, o foco da obtenção de informações foi direcionado aos antimicrobianos citados por Coelho (2023) e Machado *et al.* (2023), a partir de dados abertos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2024), em atenção aos períodos de maio de 2018 a novembro de 2019 e maio de 2020 a novembro de 2021.

Figura 8 – Dados secundários utilizados no presente estudo em nível municipal



Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

5.2 Estatística descritiva

A fim de possibilitar as investigações necessárias aos dados de concentração de BRAs, BHTs, SARS-CoV-2, coliformes totais e *Escherichia coli* no esgoto bruto, a detecção de *outliers* foi realizada pela amplitude interquartil (AIQ), sendo que apenas dados que representam de erros de registro (concentrações ausentes ou negativas) foram removidos. Os dados não removidos nesta etapa foram submetidos aos cálculos para a obtenção da estatística descritiva. Com auxílio de *scripts* executados no *software R Studio*, uma plataforma *open-source* de programação em linguagem R, foram calculados parâmetros como tamanho amostral, número de outliers, coeficiente de assimetria, mínimo, percentil 10%, primeiro quartil, mediana, média, desvio padrão, terceiro quartil, percentil 90% e máximo.

Ademais, para se obter as características das distribuições, foram elaborados ainda gráficos de diagramas *Box and Whisker*. Por fim, foi analisada a normalidade das distribuições de cada antibiótico de referência, por meio do teste de Shapiro Wilk ($\alpha = 5\%$).

Em relação à aplicação de testes de hipótese, foram utilizados testes de avaliação de diferença estatística entre grupos independentes (teste t de Student ou *Wilcoxon–Mann–Whitney U-test*), avaliação estatística de correlações (teste de Pearson ou teste de Spearman), além de avaliação estatística da homogeneidade das variâncias entre grupos (Teste de Levene). Dessa forma, o objetivo específico I foi atendido a partir da avaliação de diferença estatística e posterior avaliação da homogeneidade das variâncias entre grupos, o objetivo específico IV pela avaliação estatística de diferença entre grupos, e os objetivos específicos II, III e V, por meio de avaliação estatística de correlações.

5.3 Avaliação estatística de diferença entre grupos independentes

A etapa metodológica destinada a investigar a avaliação de diferenças estatísticas nas concentrações medianas de BRAs entre as ETEs situadas nas duas principais bacias de esgotamento sanitário de Belo Horizonte, bem como a examinar o efeito sazonal nessas concentrações para as três ETEs estudadas, foi realizada por meio de testes de hipóteses. Foram selecionados os testes de *Wilcoxon–Mann–Whitney U-test* e t de *Student*, em escolha realizada com base na semelhança das distribuições em relação à distribuição normal.

Os testes estatísticos foram realizados em caráter bicaudal, com subsequente aplicação unicaudal à direita em casos de detecção de diferenças significativas, utilizando *scripts* desenvolvidos em linguagem R, a um nível de significância de 5%. As hipóteses nulas e alternativas estão expostas na Tabela 4, que reúne informações gerais sobre os testes de hipótese aplicados. Os resultados obtidos foram compilados em tabelas resumo, a fim de nortear as discussões fundadas nos objetivos específicos de número I e IV.

A análise da diferença estatística nas concentrações de BRAs no esgoto bruto das ETEs localizadas nas bacias de esgotamento sanitário A e B foi realizada pela aplicação de teste estatístico individual para cada antibiótico de referência para a resistência antimicrobiana. Dessa forma, cada par de ETEs foi comparado individualmente, permitindo, por exemplo, que a diferença estatística entre a distribuição das concentrações de BRAs resistentes ao antibiótico meropenem na ETE A fosse avaliada em relação a ETE B.

Para o cenário supracitado, foi realizada também a avaliação da homogeneidade das variâncias entre os grupos de interesse, ou seja, bactérias resistentes a antibióticos nas ETEs A e B. Dessa forma, cada par de ETEs foi comparado individualmente, permitindo, por exemplo, que a homogeneidade da variância entre a distribuição das concentrações de BRAs resistentes ao antibiótico meropenem na ETE A fosse avaliada em relação a ETE B. Essa avaliação foi realizada por meio do teste estatístico de Levene, realizado em caráter bicaudal, utilizando também *scripts* desenvolvidos em linguagem R, a um nível de significância de 5%.

Por fim, a avaliação da sazonalidade ocorreu em prol da investigação de existência de diferença estatística significativa entre as concentrações de BRAs entre os períodos seco (abril a setembro) e chuvoso (outubro e março). Assim, os dados de cada uma das ETEs e antibióticos de resistência foram segregados a fim de formar duas distribuições, uma para cada período sazonal, sendo avaliadas em pares para cada antibiótico.

Assim, para fins de exemplo, a distribuição de concentração de BRAs ao antibiótico meropenem na ETE A, localizada bacia de esgotamento sanitário A, no período seco, foi comparada a concentração de BRAs resistentes a esse mesmo antibiótico, ainda na ETE A, no período chuvoso.

5.4 Avaliação estatística de correlação entre grupos independentes

A etapa metodológica destinada a investigar as correlações entre a concentração de BRAs nas ETEs estudadas e possíveis indicadores auxiliares, bem como essas concentrações e o vírus SARS-CoV-2, ou ainda as correlações entre as concentrações de BRAs e diferentes antibióticos de referência, foi realizada por meio dos testes estatísticos de Pearson e Spearman. A seleção entre os testes citados foi condicionada à análise de semelhança entre a distribuição dos dados coletados e a distribuição normal.

O teste de hipótese selecionado foi realizado com auxílio de *script* desenvolvido em linguagem R, a um nível de significância de 5%, de acordo com as hipóteses postuladas na Tabela 4. Os resultados obtidos foram compilados em matrizes de correlação, para auxiliar nas discussões fundadas nos objetivos específicos II, III e V.

Ao investigar a associação entre a concentração de BRAs e diferentes antibióticos de referência em uma mesma ETE, o grau de correlação entre as diversas distribuições de concentração de BRAs foi obtido par a par. Dessa forma, por exemplo, foi determinada para as ETEs A, B e C a correlação entre BRAs resistentes aos antibióticos amoxicilina (AMO), azitromicina (AZT), cefalexina (CFX), triazol (TRZ) e meropenem (MRP).

Nesse contexto, não foram utilizados os dados de concentrações de BHTs como uma das variáveis de análise, visto que este grupo de bactérias pode constituir variáveis espúrias no presente estudo. Isso se deve ao fato de que as BHTs constituem um amplo espectro de microrganismos, inclusive os resistentes a antibióticos. Assim, a exclusão objetivou, em suma, a possibilidade de avaliação com maior acurácia de eventuais correlações obtidas.

Em relação à investigação entre a associação da concentração de BRAs e possíveis indicadores auxiliares, o grau de correlação foi obtido também a partir de pares, constituídos pela concentração de BRAs a diferentes antibióticos e as concentrações dos indicadores coliformes totais e *Escherichia coli*. Assim, por exemplo, foi coletada para as ETEs A, B e C, a correlação entre a concentração de BRAs resistentes ao antibiótico amoxicilina e a concentração de coliformes totais no esgoto bruto.

Por fim, no que se refere à correlação entre a concentração de BRAs e o vírus da COVID-19, foram feitas análises a partir das distribuições compostas pela concentração de bactérias resistentes a cada antibiótico de referência e o vírus SARS-CoV-2. A análise foi realizada de forma independente para cada uma das ETEs contempladas neste estudo.

Tabela 4 – Descrição de hipóteses nulas e alternativas utilizadas nos testes de hipóteses propostos nas etapas metodológicas

Objetivo específico	Teste de hipóteses considerados	Hipótese nula (H_0)	Hipótese alternativa (H_a)	Critério de Rejeição de H_0	Tipo de teste
I	Wilcoxon–Mann–Whitney U-test	$Md_{BRA\ ATB.\ A;\ ETE\ A} = Md_{BRA\ ATB.\ A;\ ETE\ B}$	$Md_{BRA\ ATB.\ A;\ ETE\ A} \neq Md_{BRA\ ATB.\ A;\ ETE\ B}$	p-valor < 0,05	bicaudal + unicaudal à direita (onde há diferenças)
	Teste t de Student	$\mu_{BRA\ ATB.\ A;\ ETE\ A} = \mu_{BRA\ ATB.\ A;\ ETE\ B}$	$\mu_{BRA\ ATB.\ A;\ ETE\ A} \neq \mu_{BRA\ ATB.\ A;\ ETE\ B}$		
	Teste de Levene	$\sigma^2_{BRA\ ATB.\ A;\ ETE\ A} = \sigma^2_{BRA\ ATB.\ A;\ ETE\ B}$	$\sigma^2_{BRA\ ATB.\ A;\ ETE\ A} \neq \sigma^2_{BRA\ ATB.\ A;\ ETE\ B}$	p-valor < 0,05	bicaudal
II	Teste de Spearman	$\rho_{BRA\ ATB.\ A;\ ETE\ A \ \& \ PAR\ AMERTO\ A;\ ETE\ A} = 0$	$\rho_{BRA\ ATB.\ A;\ ETE\ A \ \& \ PAR\ AMERTO\ A;\ ETE\ A} \neq 0$	p-valor < 0,05	bicaudal
	Teste de Pearson	$\rho_{BRA\ ATB.\ A;\ ETE\ A \ \& \ PAR\ AMERTO\ A;\ ETE\ A} = 0$	$\rho_{BRA\ ATB.\ A;\ ETE\ A \ \& \ PAR\ AMERTO\ A;\ ETE\ A} \neq 0$		
III	Teste de Spearman	$\rho_{BRA\ ATB.\ A;\ ETE\ A \ \& \ INDICADOR\ A;\ ETE\ A} = 0$	$\rho_{BRA\ ATB.\ A;\ ETE\ A \ \& \ INDICADOR\ A;\ ETE\ A} \neq 0$	p-valor < 0,05	bicaudal
	Teste de Pearson	$\rho_{BRA\ ATB.\ A;\ ETE\ A \ \& \ INDICADOR\ A;\ ETE\ A} = 0$	$\rho_{BRA\ ATB.\ A;\ ETE\ A \ \& \ INDICADOR\ A;\ ETE\ A} \neq 0$		
IV	Wilcoxon–Mann–Whitney U-test	$Md_{BRA\ ATB.\ A;\ ETE\ A;\ SECO} = Md_{BRA\ ATB.\ A;\ ETE\ A;\ CHUVOSO}$	$Md_{BRA\ ATB.\ A;\ ETE\ A;\ SECO} \neq Md_{BRA\ ATB.\ A;\ ETE\ A;\ CHUVOSO}$	p-valor < 0,05	bicaudal
	Teste t de Student	$\mu_{BRA\ ATB.\ A;\ ETE\ A;\ SECO} = \mu_{BRA\ ATB.\ A;\ ETE\ A;\ CHUVOSO}$	$\mu_{BRA\ ATB.\ A;\ ETE\ A;\ SECO} \neq \mu_{BRA\ ATB.\ A;\ ETE\ A;\ CHUVOSO}$		
V	Teste de Spearman	$\rho_{CONC.\ BRA\ ATB.\ A;\ ETE\ A \ \& \ CONC.\ SARS-CoV-2;\ ETE\ A} = 0$	$\rho_{CONC.\ BRA\ ATB.\ A;\ ETE\ A \ \& \ CONC.\ SARS-CoV-2;\ ETE\ A} \neq 0$	p-valor < 0,05	bicaudal
	Teste de Pearson	$\rho_{CONC.\ BRA\ ATB.\ A;\ ETE\ A \ \& \ CONC.\ SARS-CoV-2;\ ETE\ A} = 0$	$\rho_{CONC.\ BRA\ ATB.\ A;\ ETE\ A \ \& \ CONC.\ SARS-CoV-2;\ ETE\ A} \neq 0$		
I a V	Teste de Shapiro-Wilk	A amostra segue uma distribuição normal	A amostra não segue uma distribuição normal	p-valor < 0,05	bicaudal

Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

5.5 Caracterização da área de estudo

A área de estudo é composta por três ETES, sendo que as ETES A e B encontram-se no município de Belo Horizonte, e a ETE C, no município de Confins. As duas primeiras estações recebem contribuições das bacias de esgotamento sanitário A e B, majoritariamente compostas por contribuições advindas do município de Belo Horizonte, embora recebam pequeno percentual de efluentes advindos do município de Contagem. A ETE C atende, exclusivamente, às contribuições advindas do Aeroporto Internacional Tancredo Neves.

5.5.1 Estações de Tratamento de Esgotos e bacias de esgotamento sanitário A e B

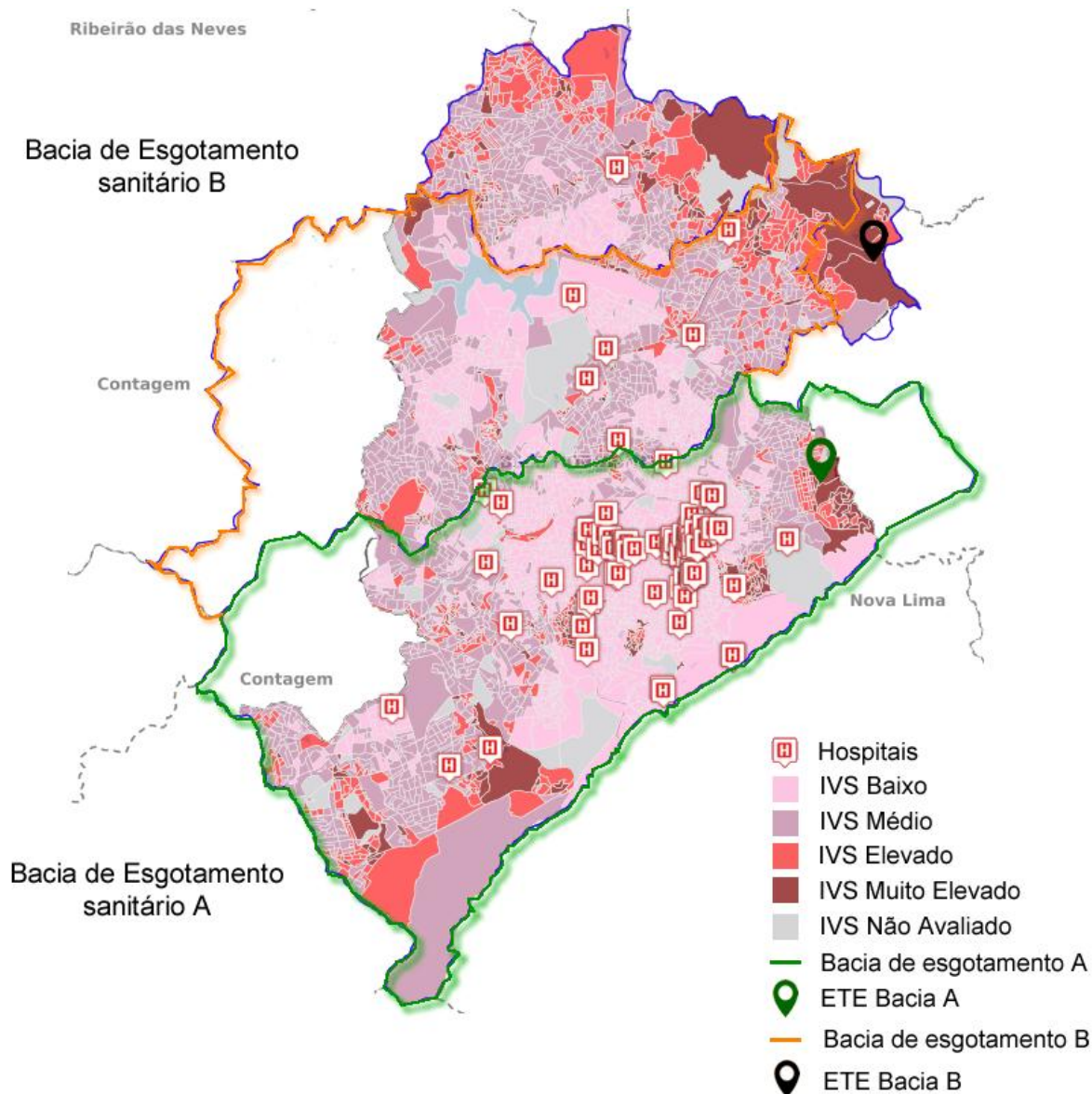
O município de Belo Horizonte, no estado de Minas Gerais, é a sexta maior capital do Brasil em termos populacionais, com densidade demográfica de 6.988 habitantes por quilômetro quadrado, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2022). A população é de 2.315.560 habitantes; cerca de 94% desta população possui rede coletora e tratamento de esgotos, e 95% da população é abastecida com água tratada (BRASIL, 2021).

Ao abrigar um sistema de esgotamento sanitário composto por ligações prediais, redes coletoras, interceptores, estações elevatórias e ETES, além de soluções individuais onde não há cobertura de redes coletoras, as bacias A e B, focos do presente estudo, compreendem 97,1% da extensão territorial do município de Belo Horizonte, embora também recebam efluentes gerados no município de Contagem.

Segundo a Prefeitura de Belo Horizonte (2020), na bacia A, 235 km de interceptores direcionam o esgoto coletado a uma ETE de nível secundário, que opera um sistema de lodos ativados e possui a vazão de operação de 2.300 L.s^{-1} , a partir do atendimento a 1.401.584 habitantes. Já na bacia B, 195,3 km de interceptores direcionam o efluente para uma ETE de nível secundário, composta por reatores anaeróbios de manta de lodo e fluxo ascendente, seguidos por filtros biológicos percoladores, com a vazão de operação de 2.089 L.s^{-1} , a partir do atendimento a 1.339.962 habitantes, conforme Figura 9.

Ao se analisar a presença de unidades hospitalares em cada uma das bacias estudadas, verifica-se uma distribuição desigual no município de Belo Horizonte, com concentração predominante na bacia de esgotamento A, conforme Figura 9 e dados da PBH (2024). Nessa bacia, destaca-se, em particular, uma região conhecida como “região hospitalar”, onde se localiza a principal aglomeração dos hospitais da cidade.

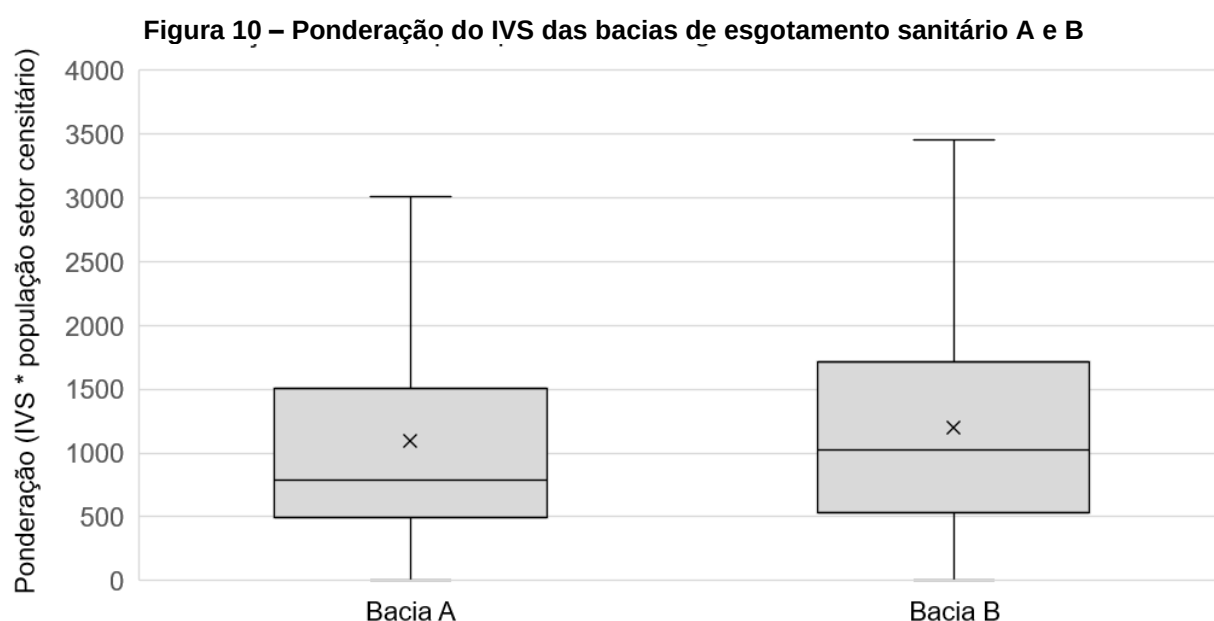
Figura 9 – Mapa das bacias de esgotamento sanitário A e B, com dados de IVS e localização dos hospitais em cada bacia



Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

Assim, é possível observar que na bacia A encontram-se setenta e oito hospitais, contrastando acentuadamente com a bacia B, que abriga apenas cinco unidades hospitalares.

Em relação aos índices de vulnerabilidade da saúde, os últimos resultados divulgados por PBH (2018) permitem a atribuição de valores quantitativos às classificações qualitativas inerentes a cada um dos setores censitários. Desta forma, a distribuição composta pelos dos dados de ponderação, obtidos por meio do produto entre a população de cada setor censitário e seu IVS, está presente na Figura 10. Conforme exposto, é possível atestar que a bacia B possui valor médio e mediano ligeiramente maior a partir da ponderação realizada, ou seja, maior vulnerabilidade de saúde em relação a bacia A.



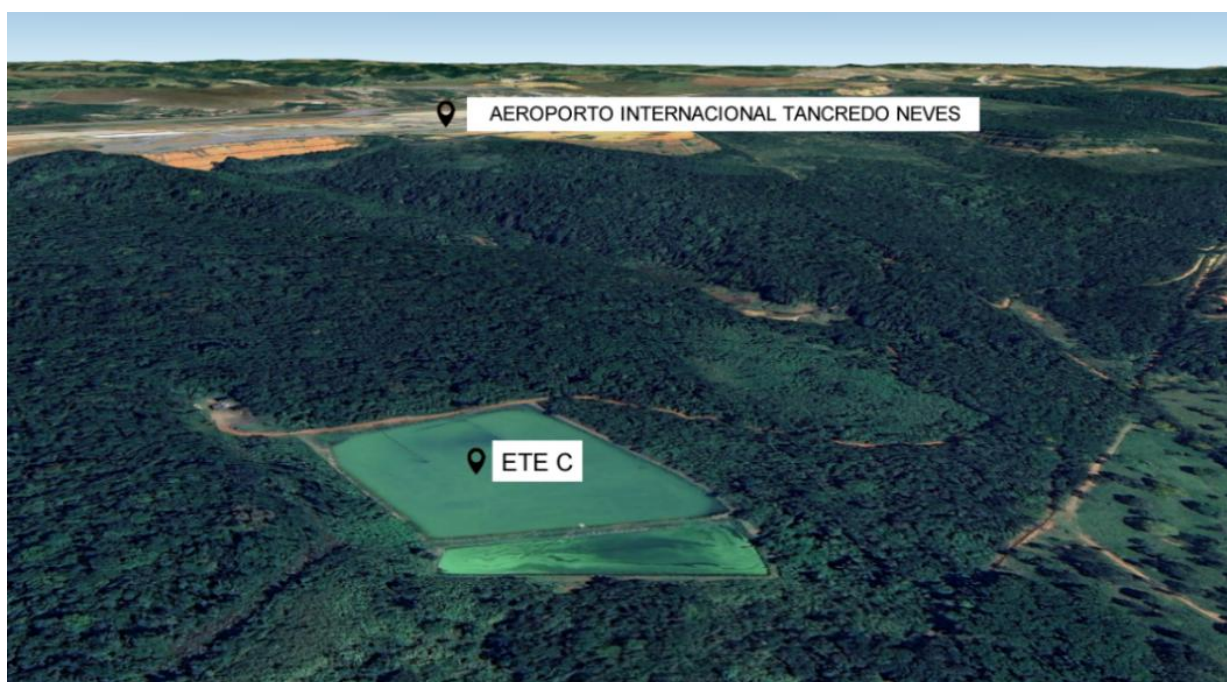
Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

5.5.2 Estações de Tratamento de Esgotos C

Parte constituinte do sistema de tratamento de esgotos domésticos e industriais do Aeroporto Internacional Tancredo Neves, situado na Região Metropolitana de Belo Horizonte, a ETE C é composta por um sistema de lagoa facultativa e lagoa de maturação, conforme Figura 11. Visto que a ETE em questão atende exclusivamente o aeroporto, a caracterização da área de estudo não contempla informações do município de Confins, já que o efluente produzido em sua área urbana não é encaminhado para a ETE do aeroporto e não faz parte dos resultados analisados.

Na área interna do aeroporto, a rede coletora de esgotos possui 731 metros de extensão, sendo o esgoto direcionado até a ETE por gravidade, por meio de emissário de ligação até a caixa de reunião de efluentes da estação. Além das lagoas facultativa e de maturação, a ETE possui gradeamento e medidor de vazão Parshall. O efluente tratado, por sua vez, é direcionado para o córrego Olhos d'Água, afluente do córrego do Jaque (MINAS GERAIS, 2018).

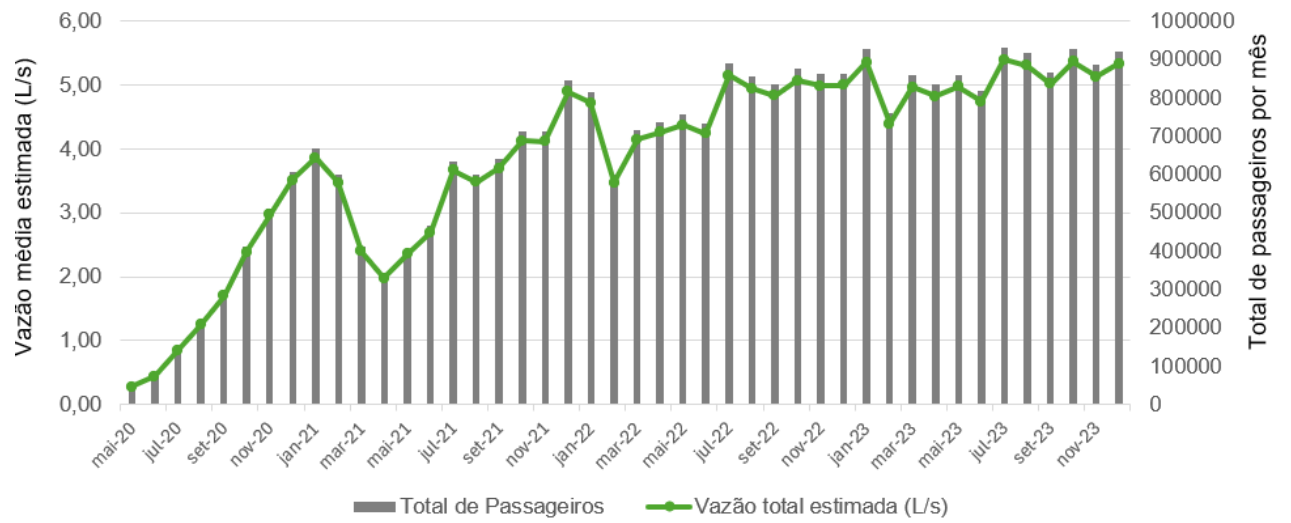
Figura 11– Localização ETE C



Fonte: Elaborado pelo autor (2024) a partir do software Google Earth

Embora a vazão da estação seja classificada como sigilosa pela companhia de saneamento responsável por sua operação, trabalhos reportam médios e medianos de, respectivamente, $3,7 \text{ L.s}^{-1}$ a $4,1 \text{ L.s}^{-1}$ (PASSOS, 2012). Outra abordagem relevante para estimar a vazão desta estação é a partir da produção média de esgotos por passageiro, indicada entre $11,0 \text{ L.passageiro}^{-1}.\text{d}^{-1}$ e $19,0 \text{ L.passageiro}^{-1}.\text{d}^{-1}$ (METCALF; EDDY, 2003). Nesse cenário, ante uma média de 29 mil passageiros por dia (BH AIRPORT, 2024), a vazão média na ETE do aeroporto, estimada pela produção de esgoto reportada na literatura, seria de aproximadamente $5,0 \text{ L.s}^{-1}$, conforme Figura 12, elaborada a partir de dados fornecidos por BH Airport (2024).

Figura 12 – Vazão média estimada para a ETE C



Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados apresentados no presente capítulo estão estruturados com base em cada um dos objetivos específicos, além da adição de um subcapítulo de caracterização da dinâmica de comercialização de antibióticos em Belo Horizonte, para exposição de características locais que fomentem a discussão dos resultados.

6.1 Estatística descritiva

Os resultados de estatística descritiva possibilitaram a análise exploratória dos dados de concentração de BRAs nos esgotos brutos das ETEs A, B e C, além da concentração de possíveis indicadores auxiliares a estes organismos resistentes e, por fim, a concentração do vírus SARS-CoV-2 nas ETEs estudadas.

6.1.1 Concentração de BRAs no esgoto bruto nas ETEs

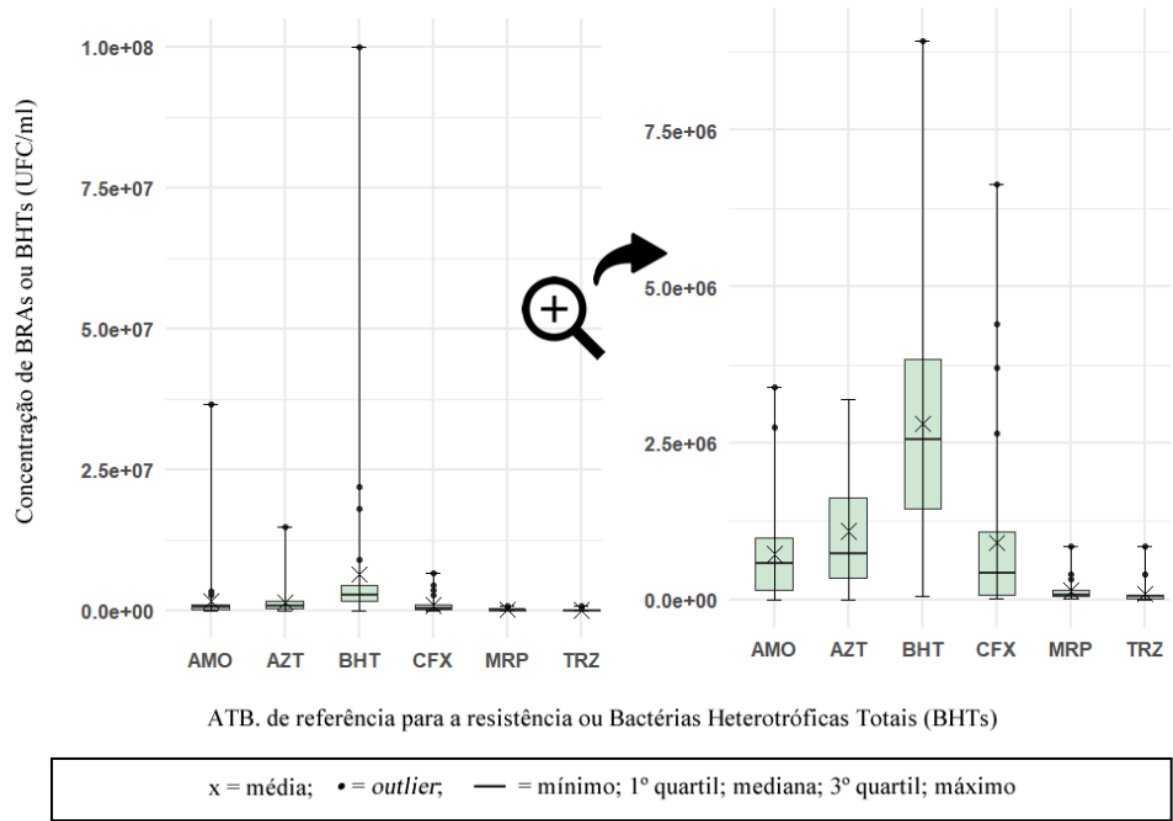
Conforme os dados obtidos por Coelho (2023) e Machado *et al.* (2023), a estatística descritiva da concentração de BRAs no esgoto bruto das ETEs A, B e C está presente nas Tabelas 5, 6 e 7, além dos gráficos *Box and Whisker* expostos nas Figuras 13, 14 e 15.

Tabela 5 – Estatística descritiva dos dados de BRAs para a ETE A ($\cong$ UFC.ml⁻¹)

Estatística	BRA - AMO	BRA - AZT	BRA - CFX	BRA - MRP	BRA - TRZ	BHT
N	37	37	37	37	37	37
Nº <i>Outliers</i>	3	1	4	3	2	4
Coefic. ass.	5,7	4,6	2,6	3,0	4,2	5,2
Mínimo	$0,0 \times 10^0$	$1,0 \times 10^3$	$1,2 \times 10^4$	$2,1 \times 10^4$	$7,0 \times 10^2$	$6,0 \times 10^4$
Percentil 10%	$3,2 \times 10^4$	$4,7 \times 10^4$	$3,6 \times 10^4$	$3,5 \times 10^4$	$5,9 \times 10^3$	$2,0 \times 10^5$
1º Quartil	$1,5 \times 10^4$	$4,0 \times 10^5$	$7,5 \times 10^4$	$5,2 \times 10^4$	$2,1 \times 10^4$	$1,6 \times 10^6$
Mediana	$6,0 \times 10^5$	$7,5 \times 10^5$	$4,3 \times 10^5$	$7,8 \times 10^4$	$6,3 \times 10^4$	$2,7 \times 10^6$
Média	$1,7 \times 10^6$	$1,5 \times 10^6$	$9,1 \times 10^5$	$1,4 \times 10^5$	$8,7 \times 10^4$	$6,4 \times 10^6$
Desvio padrão	$6,0 \times 10^6$	$2,4 \times 10^6$	$1,4 \times 10^6$	$1,7 \times 10^6$	$1,5 \times 10^6$	$1,6 \times 10^7$
3º Quartil	$9,9 \times 10^5$	$1,8 \times 10^6$	$1,1 \times 10^6$	$1,5 \times 10^5$	$8,3 \times 10^4$	$4,5 \times 10^6$
Percentil 90%	$1,6 \times 10^6$	$2,8 \times 10^6$	$2,3 \times 10^6$	$3,0 \times 10^5$	$1,4 \times 10^5$	$8,0 \times 10^6$
Máximo	$3,7 \times 10^6$	$1,5 \times 10^7$	$6,7 \times 10^6$	$8,5 \times 10^5$	$8,5 \times 10^5$	$1,0 \times 10^8$
Dist. normal?	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

Figura 13 – Concentração de BRAs e BHTs no Esgoto Bruto da ETE A



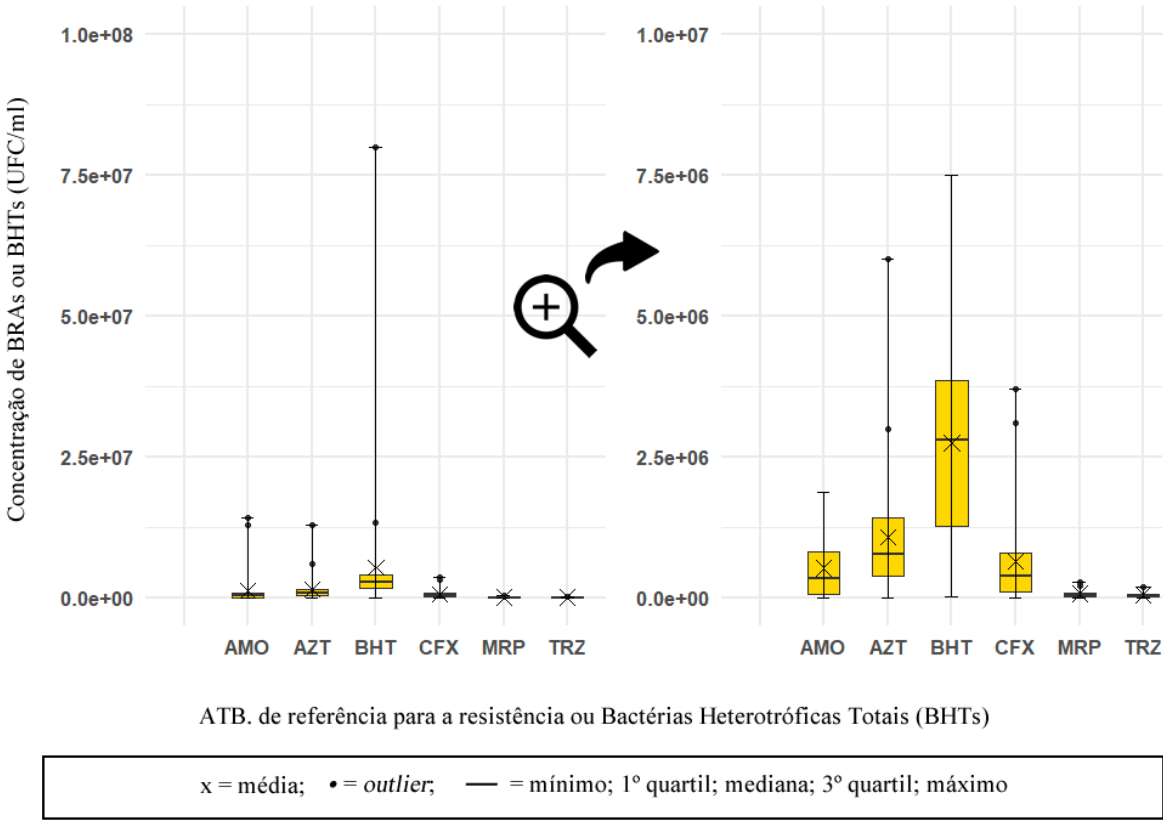
Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

Tabela 6 – Estatística descritiva dos dados de BRAs para a ETE B ($\cong$ UFC.ml⁻¹)

Estatística	BRA - AMO	BRA - AZT	BRA - CFX	BRA - MRP	BRA - TRZ	BHT
N	34	34	34	34	34	33
Nº Outliers (AIQ)	2	2	2	3	1	2
Coefic. ass.	3,6	3,9	2,4	1,4	1,5	5,2
Mínimo	$4,6 \times 10^3$	$6,0 \times 10^3$	$2,9 \times 10^3$	$5,0 \times 10^3$	$2,6 \times 10^3$	$2,1 \times 10^4$
Percentil 10%	$2,2 \times 10^4$	$1,0 \times 10^5$	$1,0 \times 10^4$	$8,3 \times 10^3$	$4,6 \times 10^3$	$9,8 \times 10^4$
1º Quartil	$6,1 \times 10^4$	$3,9 \times 10^5$	$1,1 \times 10^5$	$1,7 \times 10^4$	$1,8 \times 10^4$	$1,6 \times 10^6$
Mediana	$3,8 \times 10^5$	$8,5 \times 10^5$	$3,8 \times 10^5$	$3,2 \times 10^4$	$4,3 \times 10^4$	$2,8 \times 10^6$
Média	$1,3 \times 10^6$	$1,4 \times 10^6$	$6,3 \times 10^5$	$7,0 \times 10^4$	$4,9 \times 10^4$	$5,4 \times 10^6$
Desvio padrão	$3,2 \times 10^6$	$2,3 \times 10^6$	$8,1 \times 10^6$	$7,8 \times 10^5$	$1,3 \times 10^5$	$1,4 \times 10^7$
3º Quartil	$8,7 \times 10^5$	$1,5 \times 10^6$	$7,9 \times 10^5$	$8,0 \times 10^4$	$6,8 \times 10^4$	$4,0 \times 10^6$
Percentil 90%	$1,7 \times 10^6$	$2,1 \times 10^6$	$1,3 \times 10^6$	$2,0 \times 10^5$	$1,0 \times 10^5$	$6,4 \times 10^6$
Máximo	$1,4 \times 10^7$	$1,3 \times 10^7$	$3,7 \times 10^7$	$2,9 \times 10^5$	$2,0 \times 10^5$	$8,0 \times 10^7$
Dist. normal?	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

Figura 14 – Concentração de BRAs e BHTs no Esgoto Bruto da ETE B



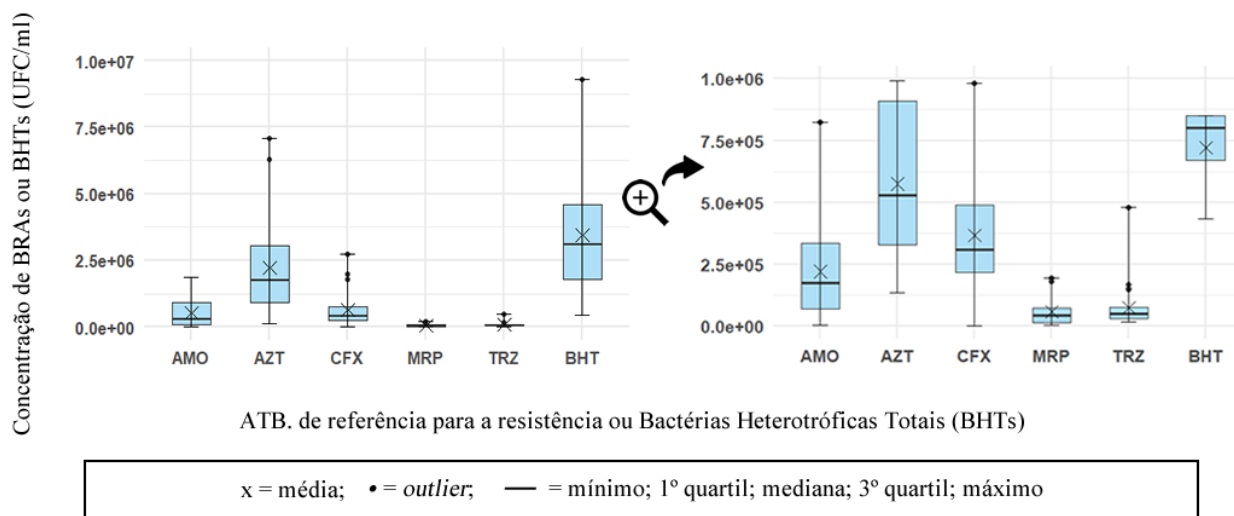
Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

Tabela 7 – Estatística descritiva dos dados de BRAs para a ETE C (≅ UFC.ml⁻¹)

Estatística	BRA - AMO	BRA - AZT	BRA - CFX	BRA - MRP	BRA - TRZ	BHT
N	28	28	28	28	28	27
Nº Outliers (AIQ)	0	2	3	2	4	1
Coef. ass.	1,1	3,0	1,7	1,2	3,5	0,9
Mínimo	5,0 x 10 ³	1,4 x 10 ⁵	2,5 x 10 ³	3,0 x 10 ³	1,7 x 10 ⁴	4,3 x 10 ⁵
Percentil 10%	2,7 x 10 ⁴	3,8 x 10 ⁵	9,8 x 10 ⁴	4,7 x 10 ³	2,2 x 10 ⁴	8,5 x 10 ⁵
1º Quartil	8,8 x 10 ⁴	9,2 x 10 ⁵	2,6 x 10 ⁵	1,6 x 10 ⁴	3,1 x 10 ⁴	1,8 x 10 ⁶
Mediana	2,9 x 10 ⁵	1,8 x 10 ⁶	3,9 x 10 ⁵	4,5 x 10 ⁴	5,1 x 10 ⁴	3,1 x 10 ⁶
Média	5,2 x 10 ⁵	2,7 x 10 ⁶	6,3 x 10 ⁵	5,8 x 10 ⁴	7,5 x 10 ⁴	3,4 x 10 ⁶
Desvio padrão	5,7 x 10 ⁶	3,3 x 10 ⁶	6,6 x 10 ⁶	5,4 x 10 ⁶	9,0 x 10 ⁶	2,3 x 10 ⁶
3º Quartil	9,0 x 10 ⁵	3,3 x 10 ⁶	7,6 x 10 ⁵	7,4 x 10 ⁴	7,8 x 10 ⁴	4,6 x 10 ⁶
Percentil 90%	1,4 x 10 ⁶	5,3 x 10 ⁶	1,5 x 10 ⁶	1,5 x 10 ⁵	1,5 x 10 ⁵	6,3 x 10 ⁶
Máximo	1,9 x 10 ⁶	1,7 x 10 ⁷	2,7 x 10 ⁶	1,9 x 10 ⁵	4,8 x 10 ⁵	9,3 x 10 ⁶
Dist. normal?	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

Figura 15 – Concentração de BRAs e BHTs no Esgoto Bruto da ETE C



Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

O teste de Shapiro Wilk resultou em ausência de semelhança para todas as distribuições avaliadas em relação à distribuição normal. Assim, quaisquer testes estatísticos aplicados aos dados secundários coletados devem ser não-paramétricos, os quais não assumem uma distribuição específica.

Ao conduzir uma análise crítica dos dados coletados, o único dado que pode ser indicado como um possível erro de registro é o valor mínimo de concentração nula de BRAs resistentes a amoxicilina, reportado na ETE A. Esta indicação pode ser fundamentada na ausência de valores nulos em relação às demais 591 concentrações determinadas por Coelho (2023) e Machado *et al.* (2023).

Quanto aos resultados obtidos para as ETEs A, B e C, foi possível constatar concentrações médias e medianas de ordens de grandeza entre 10^4 UFC.ml⁻¹ e 10^6 UFC.ml⁻¹. A variação entre os valores médios e medianos obtidos reforça o resultado do coeficiente de assimetria elevado e a presença de *outliers* em todas as distribuições avaliadas. É possível verificar, ainda, que as concentrações medianas obtidas apresentaram ordem de grandeza comum a diversos trabalhos na literatura (HONDA *et al.*, 2020; TUROLLA *et al.*, 2018).

Além disso, é possível afirmar ainda que o coeficiente de assimetria positivo, observado em todas as distribuições avaliadas, indica que as concentrações de BRAs são inclinadas para a direita,. Esse fato pode ser atribuído aos episódios esporádicos

de alta concentração de BRAs que superam significativamente os valores típicos. Assim, estes valores influenciam não só na presença de *outliers*, mas também na forma da curva de distribuição dos dados.

Ao analisar os valores medianos, verifica-se que a maior concentração de bactérias resistentes à azitromicina está presente na ETE C. Em contrapartida, a ETE A apresenta os maiores valores medianos para as concentrações de bactérias resistentes aos antibióticos amoxicilina, cefalexina, meropenem e triazol. Entre os antibióticos de referência analisados, em ambas as ETEs e bacias de esgotamento sanitário A e B, a maior concentração mediana de BRAs foi observada para a azitromicina, seguido de amoxicilina, cefalexina, meropenem e triazol, sendo que os últimos dois fármacos alteram as posições de acordo com a estação analisada.

Uma das discussões geradas a partir da estatística descritiva das concentrações de BRAs nas ETEs A e B, pertencentes às bacias de esgotamento sanitárias de Belo Horizonte, é a divergência entre o antibiótico mais consumido no município e o antibiótico de referência para a resistência com maiores concentrações medianas. Embora as maiores concentrações de BRAs sejam atribuídas às bactérias resistentes a azitromicina, o antibiótico mais comercializado no município, no período avaliado, foi a amoxicilina (média mensal de 31.600 caixas ou frascos).

Há evidências, portanto, que os antibióticos com maior comercialização, ou seja, amoxicilina e azitromicina, possuem a maior concentração de bactérias resistentes nos esgotos brutos avaliados, em relação aos outros antibióticos de referência analisados (cefalexina, meropenem e triazol).

O resultado de inversão entre o posicionamento da azitromicina e amoxicilina no *ranking* de consumo e de organismos resistentes corrobora com diversos trabalhos da literatura, responsáveis por destacar que o consumo de antibióticos não é o único fator que contribui com a dinâmica de disseminação da resistência aos antibióticos. Conforme exposto por Chokshi *et al.* (2019), essa dinâmica também é impactada por falta de vigilância, baixa qualidade dos antibióticos disponíveis, prescrições inadequadas, fraca regulamentação de uso de antibióticos em ambiente hospitalar e utilização destes fármacos em animais destinados a produção de alimentos.

Quanto à dinâmica de disseminação da resistência a antibióticos durante a pandemia da COVID-19, é possível comparar os valores medianos obtidos durante a presente etapa de estatística descritiva com os valores determinados por Machado (2019) para as ETEs A e B, em coletas realizadas no ano de 2018, em relação à concentração de bactérias heterotróficas totais e resistentes aos antibióticos amoxicilina e triazol no esgoto bruto.

Nesse cenário de comparação, para a ETE A, as concentrações medianas determinadas por Machado (2019) no esgoto bruto, em período anterior à pandemia da COVID-19, são da ordem de 10^5 UFC.mL⁻¹, 10^4 UFC.mL⁻¹ e 10^4 UFC.mL⁻¹ para, respectivamente, bactérias heterotróficas totais e bactérias resistentes aos antibióticos amoxicilina e triazol.

Os valores discutidos neste trabalho para a ETE A, em relação aos determinados por Machado (2019), apresentam ordem de grandeza equivalente para a concentração de bactérias resistentes a triazol e superiores para bactérias heterotróficas totais e resistentes à amoxicilina, conforme Tabela 5, que apresenta as concentrações da ordem de 10^6 UFC.mL⁻¹ para BHT e de 10^6 UFC.mL⁻¹ para bactérias resistentes à amoxicilina.

Em relação à ETE B, as concentrações medianas determinadas por Machado (2019), ainda em período anterior à pandemia da COVID-19, são da ordem de 10^5 UFC.mL⁻¹, 10^4 UFC.mL⁻¹ e 10^3 UFC.mL⁻¹ para, respectivamente, bactérias heterotróficas totais e bactérias resistentes aos antibióticos amoxicilina e triazol.

Os valores discutidos neste trabalho para a ETE B, quando comparados aos obtidos por Machado (2019), apresentam ordens de grandeza superiores para bactérias heterotróficas totais e resistentes a amoxicilina e triazol, conforme Tabela 6, que apresenta concentrações da ordem de 10^6 UFC.mL⁻¹ para BHT, 10^5 UFC.mL⁻¹ para bactérias resistentes a amoxicilina e 10^4 UFC.mL⁻¹ para bactérias resistentes a triazol.

O aumento na concentração de BRAs no esgoto bruto, atestado por meio das comparações realizadas, já era esperado, uma vez que diversos trabalhos na literatura reportam o avanço da disseminação da RAM nos últimos anos, além da

intensificação provocada pelo cenário desafiador de enfrentamento a pandemia da COVID-19 (GETAHUN *et al.*, 2020;).

Neste cenário de enfrentamento da pandemia de COVID-19, os fatores de avanço da RAM são atribuídos, principalmente, à alta taxa de utilização de antibióticos em pacientes infectados com o vírus SARS-CoV-2, ainda que as taxas de coinfeções ou infecções secundárias sejam baixas. Ademais, o uso generalizado de biocidas para a desinfecção em diversos ambientes pode selecionar cepas resistentes, as quais aumentam o risco de resistência a múltiplos antibióticos (GETAHUN *et al.*, 2020; LAI *et al.*, 2021).

6.1.2 Concentração de possíveis indicadores auxiliares às BRAs no esgoto bruto das ETEs

Conforme os dados obtidos por Coelho (2023) e Sena (2022), a estatística descritiva da concentração de *Escherichia coli* e coliformes totais no esgoto bruto das ETEs A, B e C está presente na Tabela 8 e Figuras 16 e 17.

Assim como as distribuições analisadas anteriormente, há registro de ausência de semelhança à distribuição normal. Destaca-se que, embora os dados possuam expressiva relevância ambiental, as distribuições, sob a luz da estatística, podem ser caracterizadas como de pequeno tamanho amostral.

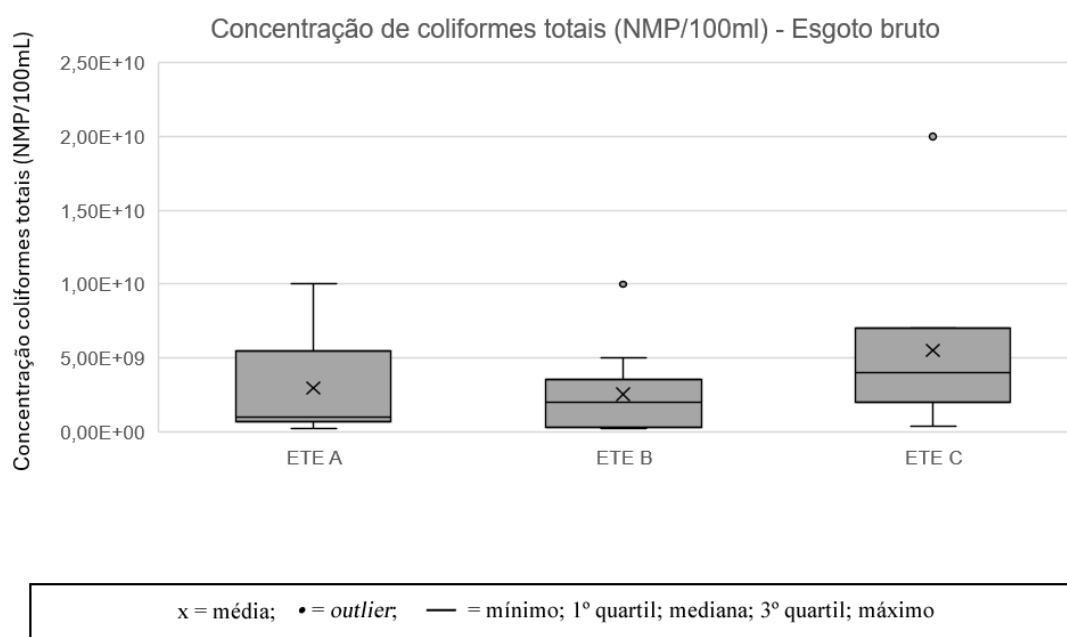
Em relação às concentrações médias e medianas de *Escherichia coli* e coliformes totais, obtidas para as ETEs A e B, os valores determinados por Coelho (2023) e Sena (2022) apresentam ordem de grandeza similar ao reportado pela literatura para esgotos brutos domésticos (cerca de, respectivamente, 10^8 e 10^9 NMP/ml) (VON SPERLING, 2014).

Tabela 8 – Estatística descritiva da concentração de possíveis indicadores auxiliares no esgoto bruto das ETEs A, B e C (NMP/100mL)

Estatística	ETE A E.coli	ETE B E.coli	ETE C E.coli	ETE A Colif. Totais	ETE B Colif. totais	ETE C Colif. Totais
N	9	9	9	9	9	9
Nº Outliers (AIQ)	1	2	1	2	2	1
Coefic. ass.	2,3	1,1	2,5	1,3	1,6	1,9
Mínimo	$5,0 \times 10^7$	$2,0 \times 10^7$	$1,0 \times 10^7$	$2,0 \times 10^8$	$2,0 \times 10^8$	$4,0 \times 10^8$
Percentil 10%	$5,0 \times 10^7$	$5,2 \times 10^7$	$2,6 \times 10^7$	$3,6 \times 10^8$	$2,8 \times 10^8$	$1,7 \times 10^9$
1º Quartil	$1,0 \times 10^8$	$8,0 \times 10^7$	$1,0 \times 10^8$	$1,0 \times 10^9$	$3,0 \times 10^8$	$2,0 \times 10^9$
Mediana	$2,0 \times 10^8$	$2,0 \times 10^8$	$2,0 \times 10^8$	$1,0 \times 10^9$	$2,0 \times 10^9$	$4,0 \times 10^9$
Média	$3,9 \times 10^8$	$3,2 \times 10^8$	$2,4 \times 10^9$	$3,0 \times 10^9$	$2,5 \times 10^9$	$5,5 \times 10^9$
Desvio padrão	$3,8 \times 10^9$	$3,2 \times 10^9$	$5,9 \times 10^9$	$3,8 \times 10^9$	$3,2 \times 10^9$	$5,9 \times 10^9$
3º Quartil	$6,3 \times 10^8$	$3,5 \times 10^8$	$6,6 \times 10^9$	$2,0 \times 10^9$	$2,0 \times 10^9$	$7,0 \times 10^9$
Percentil 90%	$6,4 \times 10^8$	$8,4 \times 10^8$	$4,6 \times 10^9$	$9,2 \times 10^9$	$6,0 \times 10^9$	$9,6 \times 10^9$
Máximo	$2,0 \times 10^9$	$1,0 \times 10^9$	$2,0 \times 10^{10}$	$1,0 \times 10^{10}$	$1,0 \times 10^{10}$	$1,0 \times 10^{10}$
Dist. normal?	Não	Não	Não	Não	Não	Não

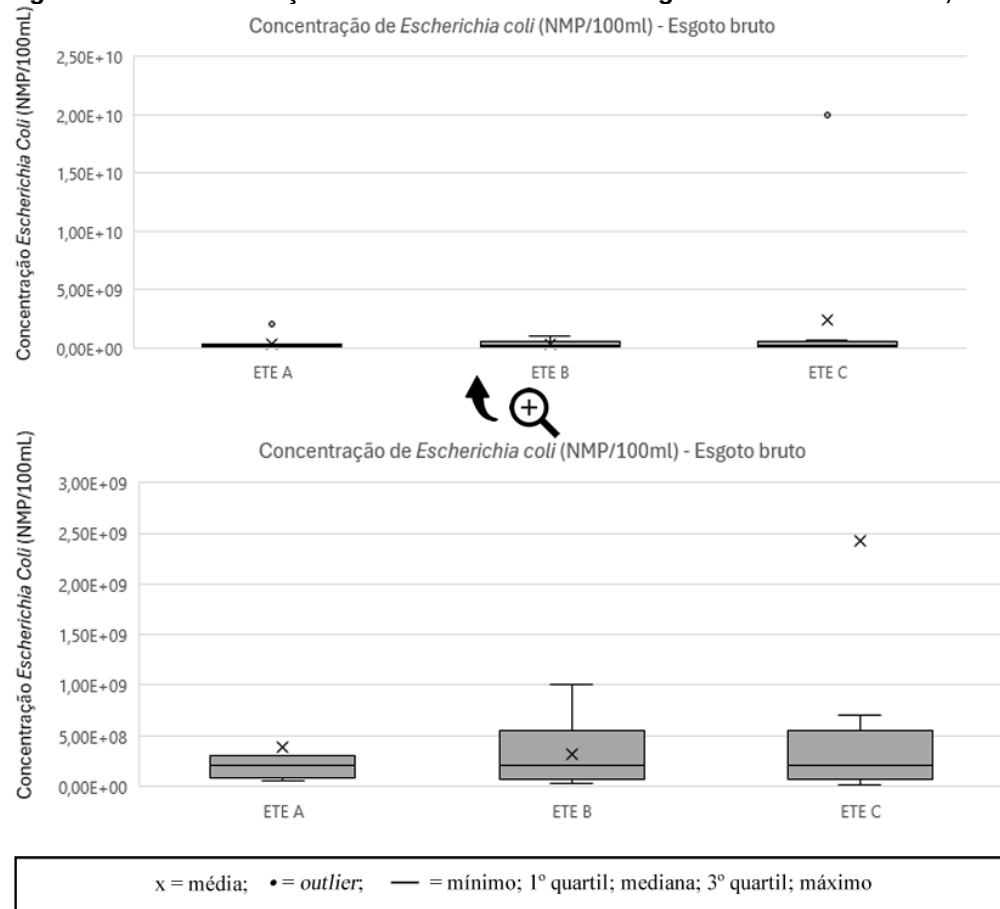
Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

Figura 16 – Concentração de coliformes totais no esgoto bruto das ETEs A, B e C



Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

Figura 17 – Concentração de *Escherichia coli* no esgoto bruto das ETEs A, B e C



Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

Ao analisar as concentrações obtidas para a ETE C, os valores são superiores ao reportado pela literatura (PASSOS, VON SPERLING, RIBEIRO, 2012). A discrepância, por sua vez, pode ser atribuída ao aumento da concentração de fezes humanas no esgoto bruto do aeroporto, visto que a concentração de *Escherichia coli* é o principal indicador de contaminação fecal realizado em caráter de rotina em amostras de esgoto e em corpos hídricos e o efluente em questão só recebe os efluentes da rede hidrossanitária do aeroporto.

6.1.3 Concentração do vírus SARS-CoV-2 no esgoto bruto das ETEs

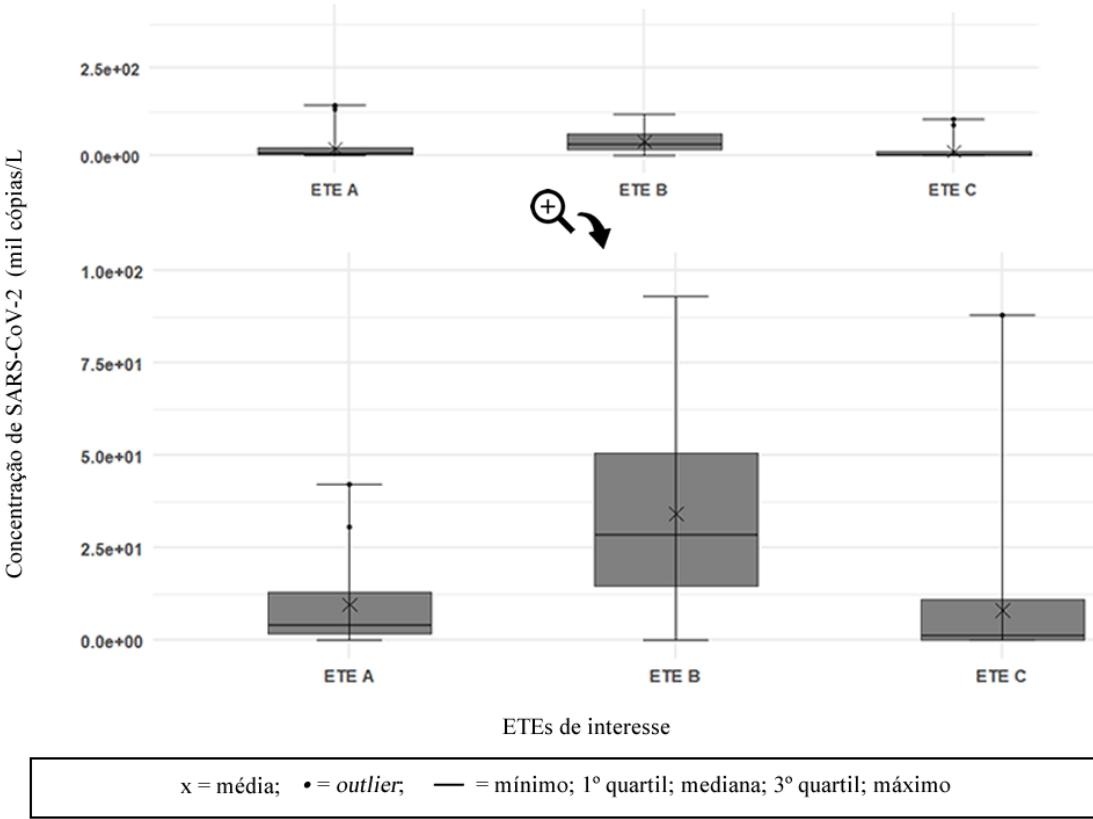
Conforme os dados obtidos pelo Projeto COVID Esgotos (2020 e 2021) e, posteriormente, pela Rede Monitoramento COVID Esgotos (2023), a estatística descritiva da concentração do vírus SARS-CoV-2 no esgoto bruto das ETEs A, B e C está presente na Tabela 9 e Figura 18.

Tabela 9 – Estatística descritiva da concentração do vírus SARS-CoV-2 no esgoto bruto das ETEs A, B e C (mil cópias de RNA.L⁻¹)

Estatística	ETE A	ETE B	ETE C
N	37	34	28
Nº <i>Outliers</i> (AIQ)	3	0	0
Coef. ass.	2,7	0,8	3,0
Mínimo	0,0	0,0	0,0
Percentil 10%	0,7	0,5	0,0
1º Quartil	2,1	15,9	0,0
Mediana	4,5	29,8	1,0
Média	20,0	38,7	11,5
Desvio padrão	37,4	32,5	25,1
3º Quartil	23,7	62,4	11,0
Percentil 90%	35,4	85,9	20,3
Máximo	144,0	117,0	105,0
Dist. normal?	Não	Não	Não

Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

Figura 18 – Concentração do vírus SARS-CoV-2 no esgoto bruto das ETEs A, B e C (mil cópias de RNA.L⁻¹)



Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

Tendo em vista os resultados obtidos para as ETEs A, B e C, foi possível constatar concentrações médias de ordens de grandeza entre 11,5 mil cópias.L⁻¹ e 38,7 mil cópias.L⁻¹. Já as concentrações medianas variaram entre 1,0 mil cópias.L⁻¹ e 29,8 mil cópias.L⁻¹. Novamente, a variação entre os valores médios e medianos obtidos possui consonância com o coeficiente de assimetria elevado para as distribuições das ETEs A e C. É possível verificar, ainda, que as concentrações medianas obtidas apresentaram ordem de grandeza comum a diversos trabalhos na literatura (FONGARO *et al.*, 2021; SHARKEY *et al.*, 2021).

Ainda em relação à estatística descritiva, é possível observar que a maior concentração mediana do vírus SARS-CoV-2 foi observada na ETE B, responsável por reunir o efluente gerado na bacia B. Este cenário reforça os *reports* realizados durante o monitoramento da pandemia de COVID-19 por meio dos esgotos sanitários, responsável por apontar a ETE B como detentora das maiores concentrações do vírus ao longo de todo o projeto (INCT ETES SUSTENTÁVEIS; ANA; CNPQ, 2021).

Conforme indicado por Passos (2021), esta superioridade pode ser discutida levando em consideração o IVS desta bacia de esgotamento, superior em relação a bacia A, reiterando a ideia de que desigualdades econômicas são fatores determinantes para a distribuição de doenças. Assim, a bacia de esgotamento sanitário B pode ser caracterizada por abrigar grupo populacional com maior IVS e, por consequência, maior risco de exposição à doença, maior dificuldade no cumprimento de distanciamento físico e de medidas de higiene.

Ao analisar o coeficiente de assimetria, é possível também constatar assimetrias positivas e elevadas nas ETEs A e C, ou seja, possivelmente a maioria dos dados encontram-se abaixo da média, embora valores extremos alterem a distribuição. Esses valores extremos, por sua vez, constituem eventos ou semanas epidemiológicas de alta concentração do vírus SARS-CoV-2.

Em relação à ETE A, é possível analisar esses eventos pela evolução de disseminação da pandemia da COVID-19 em Belo Horizonte e Contagem, municípios que contribuem com os esgotos analisados. Em relação à ETE C, a análise da origem de valores extremos se torna mais desafiadora, visto que a estação recebe efluentes

exclusivos do Aeroporto Internacional Tancredo Neves, produzidos por passageiros de diversas localidades.

Ainda sobre resultados obtidos para a ETE C, embora a migração possua reconhecido papel na disseminação da COVID-19, a observação de que essa estação possui a menor mediana em relação às ETES A e B pode indicar efeito de diversas políticas aeroportuárias para evitar que passageiros com sintomas da COVID-19 se direcionassem aos aeroportos. Entre estas medidas, conforme Arora *et al.* (2021), estão: alterações no procedimento de embarque, criação de passaportes de saúde digitais, distanciamento e obrigação do uso de máscaras.

Além dos dados secundários analisados, outros trabalhos também reportam a predominância das ETES A e B em relação à ETE C quanto à detecção do vírus SARS-CoV-2 por meio da metodologia EBME. Segundo Araújo *et al.* (2022), as concentrações virais nas amostras dos locais públicos selecionados no estudo, inclusive o Aeroporto Internacional Tancredo Neves, foram inferiores aos das ETES A e B, fato que pode ser atribuído ao comportamento dos não infectados ou pessoas assintomáticas, que provavelmente frequentam os locais públicos em maior monta em relação aos infectados sintomáticos.

Araújo *et al.* (2022) determinaram, no período de setembro de 2020 a julho de 2021, valores medianos de 34,1 mil cópias.L⁻¹ para a ETE A, 32,9 mil cópias.L⁻¹ para a ETE B e 4,1 mil cópias.L⁻¹ para a ETE C. Ao analisar o monitoramento realizado no período de julho de 2021 a janeiro de 2022, os mesmos autores reportaram valores medianos de 6,3 mil cópias.L⁻¹ para a ETE A, 3,3 mil cópias.L⁻¹ para a ETE B e 0,4 mil cópias.L⁻¹ para a ETE C.

Os valores obtidos neste trabalho para as ETES A e C são de ordem de grandeza comum ao segundo período de monitoramento realizado por Araújo *et al.* (2022), ou seja, julho de 2021 a janeiro de 2022. Isso se justifica pois o primeiro período de monitoramento proposto pelos autores só coincide com 11% das datas de coleta obtidas neste estudo. O segundo período de monitoramento realizado por Araújo *et al.* (2022), por sua vez, coincide com 35% das datas de coleta deste estudo e, por

consequente, possui ordem de grandeza mais aproximada aos valores apresentados na Tabela 9.

As concentrações do vírus SARS-CoV-2 determinadas para as ETEs A, B e C e utilizadas neste estudo representam valores medianos superiores aos valores de concentração do vírus nos esgotos de locais públicos em Belo Horizonte, conforme resultados obtidos também por Araújo *et al.* (2022).

Em locais públicos, foram determinados, respectivamente, as maiores concentrações medianas de 0,1 mil cópias.L⁻¹, 1,0 mil cópias.L⁻¹, 0,9 mil cópias.L⁻¹ e 0,5 mil cópias.L⁻¹ para os efluentes brutos do Terminal Rodoviário Governador Israel Pinheiro, *Shopping Center* Diamond Mall, *Shopping Center* Oiapoque e Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). A superioridade de concentração do vírus da COVID-19 nas ETEs analisadas em relação aos locais públicos pode ser atribuída ao comportamento de menor frequência de circulação por pacientes sintomáticos e pela redução de público diante das restrições de circulação, entre outras medidas de combate a pandemia da COVID-19 (ARAÚJO *et al.*, 2022).

Tendo em vista o contexto apresentado, a concentração do vírus SARS-CoV-2 em ETEs, segundo os valores medianos determinados a partir do presente estudo, se mostrou superior até mesmo aos valores encontrados nos esgotos de três hospitais de Belo Horizonte, segundo Araújo *et al.* (2022). Os valores medianos encontrados também superaram aqueles obtidos na literatura em unidades hospitalares no Nepal, conforme Tandukar *et al.* (2022). Esse fenômeno pode ser atribuído às características do efluente bruto dos hospitais, ante uma possível diluição da concentração do vírus a partir da contribuição de pacientes e funcionários não contaminados com a COVID-19.

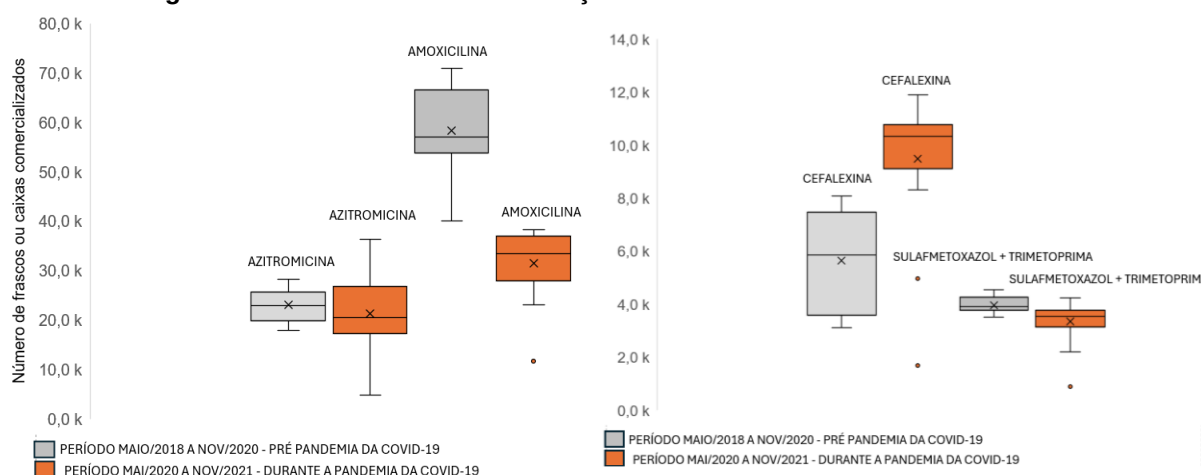
6.1.4 Consumo de antibióticos no município de Belo Horizonte

A fim de se caracterizar o consumo de antibióticos fora dos hospitais no município de Belo Horizonte, foram adotados os antibióticos de referência estudados por Machado *et al.* (2023) e Coelho (2023). O consumo desses antibióticos fora dos hospitais foi medido por unidades comercializadas em farmácias, segundo dados da ANVISA (2024). Os períodos, por sua vez, foram fixados entre maio de 2020 e novembro de

2021 (maior período disponibilizado pela ANVISA nas datas de coleta das amostras que originaram os dados secundários analisados neste estudo) e maio de 2018 a novembro de 2020 (período de correspondência anterior à pandemia da COVID-19, em relação ao adotado por Machado *et al.* (2023) e Coelho (2023).

Para ambos os períodos adotados, é possível afirmar que o antibiótico mais consumido em Belo Horizonte, dentre os estudados, foi a amoxicilina, conforme Figura 19. As médias de consumo para os antibióticos amoxicilina, azitromicina, cefalexina e triazol, no período de maio de 2020 a novembro de 2021 foram de, respectivamente, 0,18 unid.habitante⁻¹.ano⁻¹, 0,13 unid.habitante⁻¹.ano⁻¹, 0,06 unid.habitante⁻¹.ano⁻¹ e 0,02 unid.habitante⁻¹.ano⁻¹. Já para o período de agosto de 2018 a fevereiro de 2020 as médias de consumo foram de, respectivamente, 0,46 unid.habitante⁻¹.ano⁻¹, 0,19 unid.habitante⁻¹.ano⁻¹, 0,04 unid.habitante⁻¹.ano⁻¹ e 0,03 unid.habitante⁻¹.ano⁻¹.

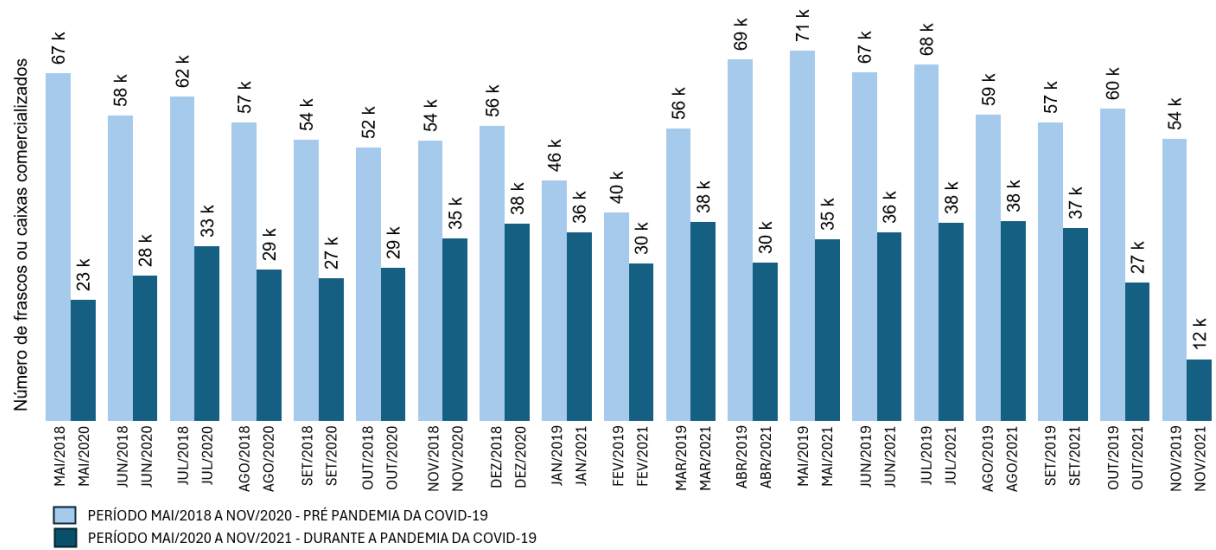
Figura 19 – Dados de comercialização de antibióticos em Belo Horizonte



Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

Os histogramas de comercialização de frascos ou caixas, em relação aos antibióticos estudados, estão presentes nas Figuras 20, 21, 22 e 23.

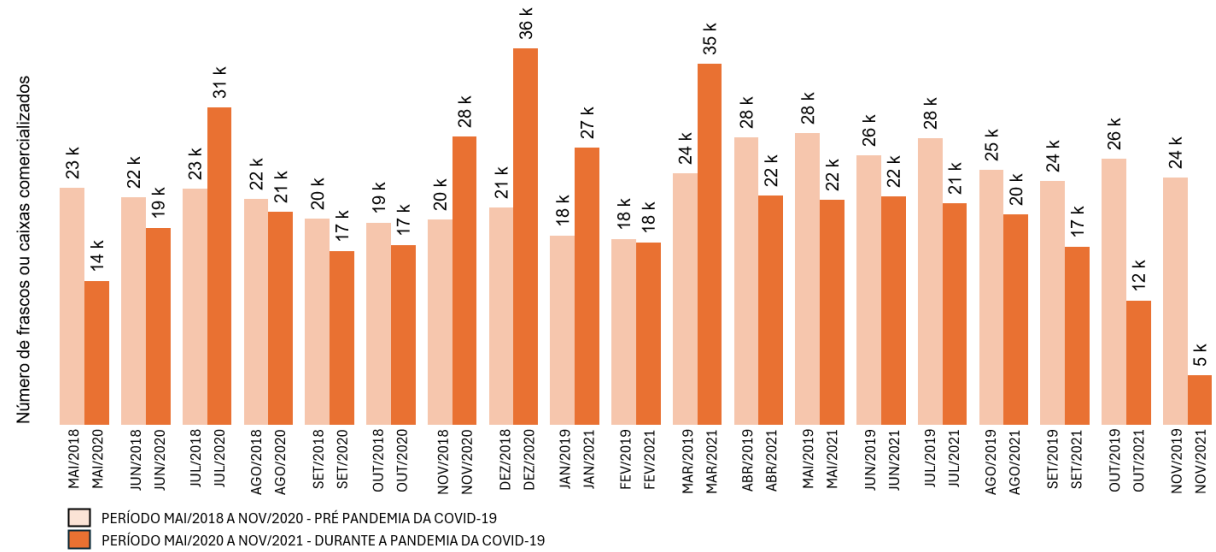
Figura 20 – Dados de comercialização de amoxicilina em Belo Horizonte



*k = unidade de milhar

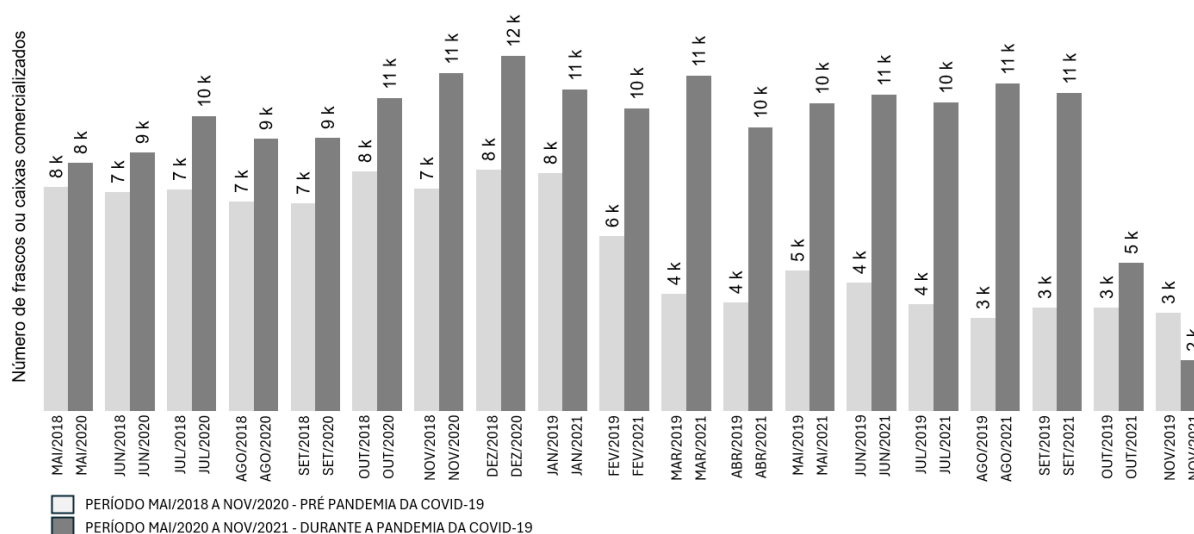
Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

Figura 21 – Dados de comercialização de azitromicina em Belo Horizonte



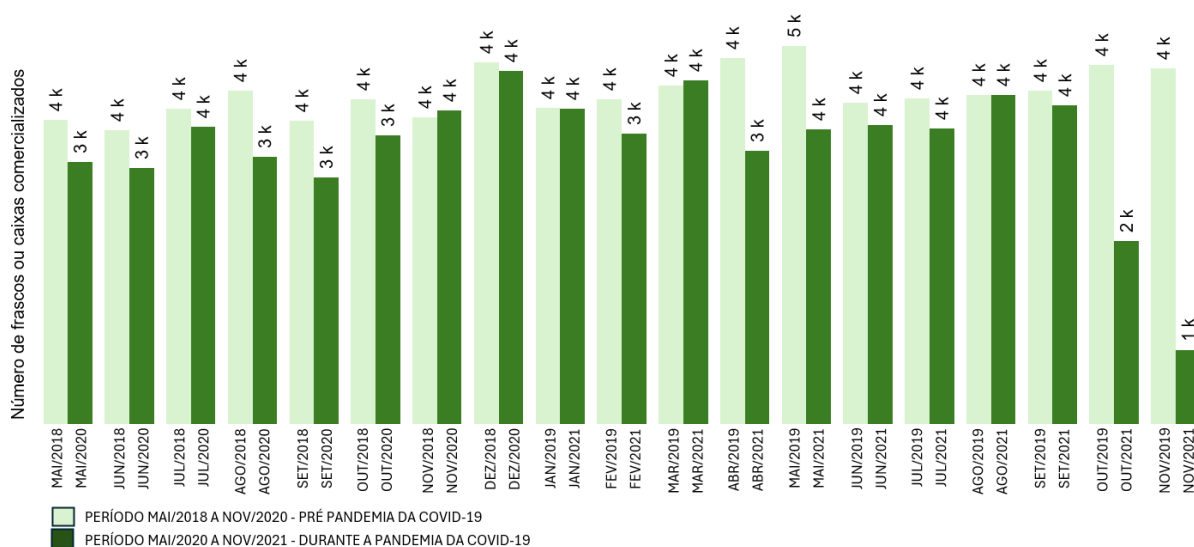
*k = unidade de milhar

Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

Figura 22 – Dados de comercialização de cefalexina em Belo Horizonte

*k = unidade de milhar

Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

Figura 23 – Dados de comercialização de sulfametoxazol + trimetoprima em Belo Horizonte

*k = unidade de milhar

Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

Uma vez que as informações reportadas pela ANVISA fornecem somente a quantidade de caixas ou frascos comercializados, a comparação com as informações de vendas em outros países é dificultada, visto que, em caráter internacional, os dados de venda são reportados em doses diárias administradas por habitante, conforme WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2021). Ademais, as informações do Brasil possuem lapso temporal, dada a disponibilidade apenas até o mês de novembro de 2021.

Os dados de comercialização dos antibióticos em Belo Horizonte apresentam níveis médios inferiores aos reportados pela literatura em relação ao estado de Minas Gerais, segundo os valores obtidos por Neves e Castro *et al.* (2020). Ademais, foram reportadas, para o Brasil, alterações no padrão de consumo durante a pandemia da COVID-19, com redução no consumo de amoxicilina e cefalexina, e aumento nas comercializações de azitromicina (SÁ DEL FIOLO *et al.*, 2022). Esse cenário não foi completamente retratado em Belo Horizonte, dentre os antibióticos avaliados, apenas a comercialização de cefalexina aumentou durante o enfrentamento à pandemia.

Para o município de Belo Horizonte, houve redução estatisticamente significativa no consumo do antibiótico amoxicilina durante a pandemia da COVID-19, fato que pode ser atribuído ao cenário de isolamento social e à redução das consultas médicas, além do uso de máscaras e do distanciamento social, que contribuíram para a diminuição da transmissibilidade de doenças respiratórias, segundo Sá Del Fiol *et al.* (2022).

Em relação aos antibióticos azitromicina e triazol, o período anterior à pandemia da COVID-19 não apresenta diferença estatística significativa em relação ao período de enfrentamento, embora seja possível visualizar valores elevados de comercialização de frascos ou caixas durante a pandemia, como nos meses de dezembro de 2020 e março de 2021. Quanto à azitromicina, os valores elevados podem ser atribuídos ao processo de busca de tratamentos alternativos para a COVID-19, apesar da falta de evidência científica. Esse antibiótico foi um dos medicamentos inseridos no popular “kit-COVID” (SANTOS-PINTO; MIRANDA; OSORIO-DE-CASTRO; 2021).

O aumento na comercialização de cefalexina, observado em Belo Horizonte, apresenta consonância com a adição de cefalexina no combate à COVID-19, conforme exposto por Khodavirdipour (2021), em estudo de caso realizado no Irã. Neste estudo, foi observado que a adição de cefalexina 500 mg ao regime terapêutico resultou na ausência de complicações respiratórias e envolvimento pulmonar, sugerindo um papel favorável ao tratamento da COVID-19.

Vale destacar que o cenário exposto deve ser analisado e interpretado com cautela, visto que os dados utilizados só contemplam a comercialização de antibióticos fora dos hospitais, em farmácias comprometidas com o *report* das informações para a

ANVISA e, por conseguinte, utilizados a partir de uma prescrição médica. Dessa forma, não são contemplados antibióticos comercializados e consumidos sem receita médica, tampouco os antimicrobianos ministrados em hospitais, dois casos frequentes durante o período estudado.

Os possíveis pontos de inconsistência dos resultados reportados pela ANVISA são reforçados, uma vez que resultados obtidos diferem do aumento no uso de antibióticos observado durante o enfrentamento da pandemia da COVID-19 e reportado em diversos trabalhos, como Rizvi e Ahammad (2022) e Malik e Mundra (2023). Apesar disto, alguns estudos também relatem diminuição nos dados de consumo destes fármacos, como Fukushima *et al.* (2022).

6.2 Avaliação da diferença entre a concentração de BRAs nas ETEs A e B, localizadas nas bacias de esgotamento sanitário A e B

Considerando a não semelhança das distribuições dos dados em relação à distribuição normal, os resultados do teste de hipótese de Mann-Whitney estão presentes na Tabela 10.

Tabela 10 - Diferenças entre concentrações de BRAs nas ETEs A e B

Estatística	BRA-AMO	BRA-AZT	BRA-CFX	BRA-MRP	BRA-TRZ	BHT
p-valor (bicaudal)	0,64	0,88	0,47	0,02	0,30	0,89
p-valor (unicaudal)	-	-	-	0,01	-	-
Há dif. estatística?	Não	Não	Não	Sim	Não	Não

Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

A avaliação da homogeneidade entre as variâncias das concentrações de BRAs nas duas ETEs estudadas, obtidas a partir do teste de hipóteses de Levene, estão presentes na Tabela 11.

Tabela 11 - Homogeneidade entre as variâncias das concentrações de BRAs nas ETEs A e B

Estatística	BRA-AMO	BRA-AZT	BRA-CFX	BRA-MRP	BRA-TRZ	BHT
p-valor (bicaudal)	0,74	0,96	0,44	0,62	0,16	0,84
Há dif. estatística?	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

Conforme os resultados apresentados, apenas para o antibiótico meropenem houve indicação de diferença estatística significativa entre as concentrações obtidas no esgoto bruto das ETEs A e B. Dessa forma, houve ausência de diferença estatística significativa para as concentrações de bactérias resistentes a amoxicilina, azitromicina, cefalexina e triazol.

Em relação a homogeneidade das variâncias, para nenhum antibiótico de referência houve diferença estatística significativa entre as variâncias estudadas. Desta forma, o resultado obtido é um indicativo de que os esgotos brutos das ETEs possivelmente possuem influências ambientais comuns ao passo que apresentaram dispersões semelhantes em torno das suas médias.

O teste de Mann-Whitney, aplicado de forma unicaudal para a distribuição com as concentrações de bactérias resistentes ao antibiótico meropenem, sugeriu que a concentração desses microrganismos é significativamente superior na ETE A do que na ETE B, uma vez que o p valor foi inferior ao nível de significância.

Uma possível explicação para esse resultado se baseia no fato de que o meropenem é antibiótico de uso exclusivo de ambiente hospitalar (HONDA; ALMEIDA; MARIANO, 2021). Assim, a diferença estatística encontrada pode estar relacionada à expressiva concentração de hospitais localizados na bacia A e, conseqüentemente, ao maior consumo deste antibiótico nesses ambientes, e posterior disseminação dos microrganismos de resistência no esgoto coletado. Dessa forma, conforme exposto na Figura 9, a maior concentração de hospitais na bacia A provavelmente contribuiu para que a concentração de bactérias resistentes a meropenem fosse significativamente superior em relação ao encontrado na bacia de esgotamento sanitário B.

Vale destacar que os resultados obtidos nos testes de Levene e Mann-Whitney, embora apresentem diferenças nos resultados obtidos para o antibiótico de referência meropenem, não apresentam conflitos entre si. Isso ocorre pois é possível que não tenham sido encontrada diferença significativa na variância entre grupos, embora o teste de Mann-Whitney reporte uma diferença estatística significativa entre os grupos em termos da média (ou mediana, dependendo do teste utilizado).

A discussão do resultado obtido para os demais antibióticos de referência, além do meropenem, em relação à resistência antimicrobiana pode ser realizada sob dois aspectos: a avaliação do real impacto de variáveis socioeconômicas na disseminação desta resistência e a avaliação de possíveis fatores que contribuíram com a ausência de diferença estatística significativa entre as concentrações analisadas, ainda que as condições socioeconômicas das áreas possuam distinções.

Quanto à dinâmica de disseminação da resistência aos antibióticos em humanos, diversos são os estudos que destacam o impacto de variáveis como o consumo deste tipo de fármacos, regulamentação em sua comercialização, condições sanitárias e de higiene, além de indicadores socioeconômicos da população analisada. A divergência entre os trabalhos encontra-se na avaliação do peso dessas variáveis como fator de risco para a resistência antimicrobiana, conforme as discussões apresentadas por Sidharthan (2023) e Hou *et al.* (2023).

Segundo Sidharthan (2023), além das variáveis socioeconômicas, o consumo de antibióticos em seres humanos e animais utilizados para a produção de alimentos possui relação com o desenvolvimento e disseminação de BRAs, embora esta influência seja menor do que a de fatores socioeconômicos. Ou seja, segundo a autora, a diferença entre os índices de vulnerabilidade da saúde das bacias estudadas seria um possível motivo de diferença na disseminação de BRAs nessas áreas, contrariando assim o resultado obtido neste estudo.

Em contrapartida ao protagonismo atribuído aos fatores econômicos por Sidharthan (2023), Hou *et al.* (2023) atribui ao consumo de antibióticos a maior influência no cenário de emergência e propagação da resistência antimicrobiana. Para os autores, os aspectos econômicos servem somente como contexto para o consumo e a gestão de antibióticos. No contexto do presente estudo, não é possível atestar a presença de diferenças entre a dinâmica no consumo de antibióticos como possível causa para a ausência de diferença estatística significativa entre as bactérias resistentes aos antibióticos amoxicilina, azitromicina, cefalexina e triazol.

Alguns dos fatores que podem ter contribuído para a ausência de diferença encontrada são desafios e considerações realizadas nos estudos de epidemiologia

baseada nos esgotos, os quais se aplicam também aos estudos que forneceram os dados para este trabalho. O primeiro deles, conforme Boogaerts (2021), é a adoção de um único ponto de monitoramento para a bacia de esgotamento sanitário (a ETE) e a extrapolação para a bacia como um todo. Nesse cenário, possivelmente, podem existir sub-bacias de esgotamento sanitário que apresentem diferenças na concentração de BRAs entre si, ainda que a reunião do efluente dessas não aponte tal diferença.

Outro recorrente desafio na interpretação de resultados advindos de estudos que utilizam a EBME são as populações transientes, também indicado por Boogaerts (2021), já que habitantes da bacia de esgotamento sanitário A podem contribuir com o efluente gerado na bacia B, em atividades laborais ou qualquer outro tipo de deslocamento, visto que ambas se encontram em um mesmo município. Dessa forma, não é possível garantir que o efluente coletado em cada bacia seja exclusivamente composto por residentes desses locais e, por isso, a população transiente possivelmente contribui para a ausência de diferença estatística detectada.

Conforme indicado por Alexander, Hembach e Schwarz (2020), apesar dos efluentes hospitalares constituírem uma fração pequena do volume total tratado pelas ETEs, seu impacto na qualidade do efluente final, com relação à resistência aos antibióticos, pode ser significativo. Dessa forma, ainda que os antibióticos amoxicilina, azitromicina, cefalexina e triazol apresentem uso comum, a diferença no número de hospitais possivelmente não influencia em seu perfil de consumo e, por conseguinte, pode contribuir para a ausência de diferença estatística significativa entre a concentração de BRAs nas bacias A e B, ainda que essas possuam diferentes números de hospitais.

Como observado na Figura 19, não foi possível segregar os dados de consumo dos antibióticos supracitados para cada uma das bacias analisadas. Assim, os números de venda mensais desses fármacos, em período comum aos estudos utilizados para obtenção de dados secundários, somente podem ser atribuídos ao município de Belo Horizonte como um todo e, por isso, não há possibilidade de atestar diferenças nos perfis de consumo das bacias A e B.

Os resultados obtidos também podem ser discutidos perante a possível ausência, no Brasil, de correlação expressiva entre o consumo de antimicrobianos, variáveis socioeconômicas e de saúde, tais como número de farmácias, leitos, cobertura de atenção básica, entre outras (MARASSI, THOMAZ, PATRIOTA, 2018). Assim, estas variáveis possivelmente não impactaram o consumo de fármacos de forma estatisticamente significativa.

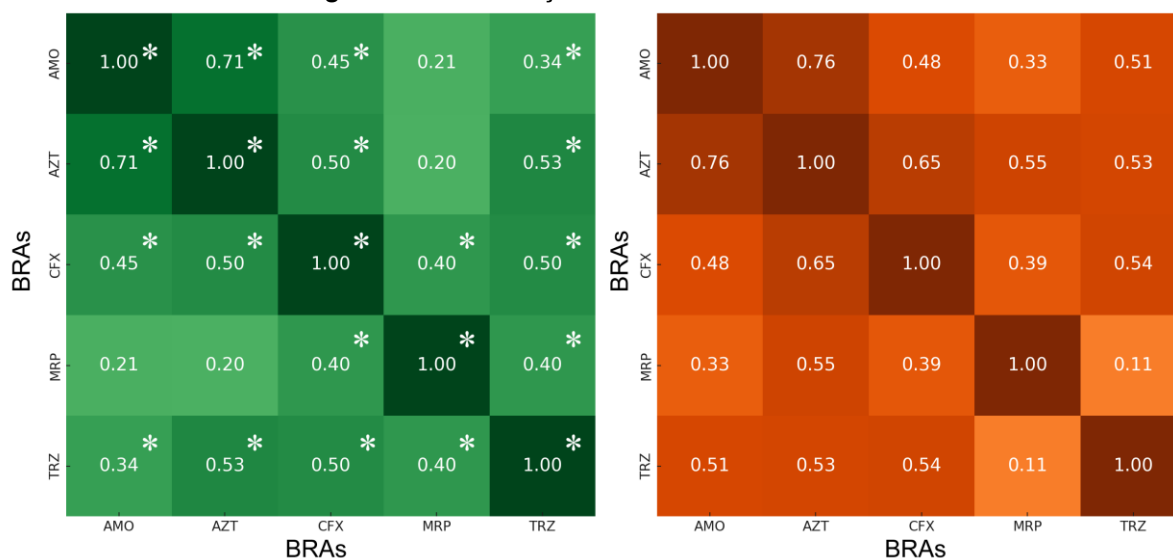
Ainda que o estudo de Marassi, Thomaz e Patriota (2018) tenha constatado a possível ausência de correlação expressiva entre o consumo de antibióticos, variáveis socioeconômicas e de saúde no Brasil, há estudos ao redor do mundo que estabelecem relação entre o consumo de antimicrobianos e a ocorrência de infecções causadas por organismos resistentes, especialmente em unidades hospitalares (HOU *et al.*, 2023; TAN *et al.*, 2022).

6.3 Avaliação da correlação entre as concentrações de BRAs atribuídas à diferentes antibióticos de referência em uma mesma ETE

Com os resultados obtidos para as ETEs A e B (Figura 24), realizou-se o teste estatístico de Spearman, que resultou em correlações estatísticas significativas entre as concentrações de bactérias resistentes aos antibióticos amoxicilina, azitromicina, cefalexina e triazol. Os maiores coeficientes de correlação encontrados foram atribuídos às bactérias resistentes a azitromicina, que apresentaram coeficientes (r_s mín = 0,53 e r_s máx = 0,76) estatisticamente significativos em relação às bactérias resistentes aos demais antibióticos.

Em contrapartida, o meropenem foi o único antibiótico de referência para a resistência antimicrobiana que não apresentou correlação significativa com todos os demais antibióticos avaliados, conforme Figura 24. A ausência de correlações significativas é atribuída na literatura ao uso exclusivo desse medicamento em ambiente hospitalar (HONDA, ALMEIDA, MARIANO, 2021). Dessa forma, as diferenças nas tendências e no contexto de consumo deste antibiótico podem alterar a dinâmica de bactérias que apresentem resistência aos seus mecanismos de combate.

Figura 24 – Correlações entre BRAs – ETEs A e B



*Representa correlações estatisticamente significativas

Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

Dessa forma, as discussões abrangem a presença de organismos multirresistentes no esgoto sanitário, que subsidiou a determinação das concentrações avaliadas, e a adoção de bactérias resistentes à azitromicina como um indicador, que aponta a presença de demais bactérias resistentes a outros antibióticos de uso comum no esgoto bruto.

Sobre a presença de organismos multirresistentes no esgoto bruto, é possível afirmar que as correlações obtidas são condizentes com a literatura, dada a presença de bactérias resistentes a múltiplos antibióticos nos esgotos domésticos constatada por Bouki, Veniere e Diamadopoulos (2013), além de Kummerer (2009). Dessa forma, um exemplar de uma colônia de microrganismos multirresistentes podem ser quantificado simultaneamente como resistente a dois ou mais antimicrobianos durante a etapa de análise do esgoto bruto que gerou os dados analisados neste trabalho.

Conforme Machado *et al.* (2023), bactérias multirresistentes foram detectadas a partir do monitoramento do efluente das ETEs A e B. Em relação ao esgoto bruto, 94% das cepas isoladas possuíam ao menos dois genes de resistência a antibióticos; em relação ao esgoto tratado, mais de 70% das cepas isoladas pode possuir um perfil de multirresistência.

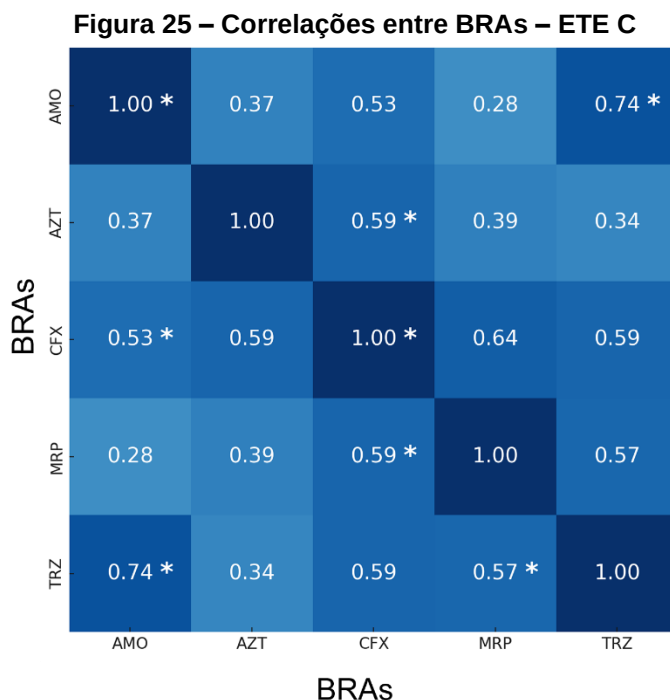
Embora a correlação obtida não implique em causalidade, ao considerar o acompanhamento da disseminação da resistência antimicrobiana no município de Belo Horizonte por meio de um único grupo de BRAs, a concentração destes microrganismos resistentes à azitromicina, por exemplo, seria um indicador promissor, uma vez que as concentrações desses organismos apresentam correlações significativas com todos os demais antibióticos de referência nas ETEs A e B, exceto para as bactérias resistentes a meropenem.

Além das correlações obtidas, em um contexto de grande importância do consumo dos antibióticos para determinação da dinâmica de disseminação de sua resistência, é possível afirmar que a azitromicina (antibiótico da classe dos macrolídeos) possui ampla utilização, tanto em ambientes hospitalares, quanto comunitários. Assim, ao analisar os tópicos de interesse que compõem a metodologia EBME, as correlações significativas obtidas (r_s mín = 0,53 e r_s máx = 0,76) podem sugerir uma possível redução de coleta e análises de amostras, com foco em maximização da representatividade, conforme Polo *et al.* (2020) e Wade *et al.* (2022).

Já em relação aos resultados obtidos para a ETE C (Figura 25), todos os antibióticos de referência para BRAs apresentaram ao menos uma ausência de correlação significativa com algum outro grupo de microrganismos resistentes.

Essa discrepância de resultados, em relação às discussões apresentadas para as ETEs A e B, pode ser atribuída às características do efluente bruto desta estação, produzido exclusivamente por usuários do aeroporto, advindos de localidades com diferentes dinâmicas de disseminação da resistência a antibióticos. Assim, este efluente bruto não apresentou um grupo de BRAs que seja candidato ao monitoramento simplificado da disseminação da resistência antimicrobiana na ETE em questão.

Embora a ETE C possua diferente dinâmica e constituição dos grupos de bactérias resistentes a antibióticos presentes no esgoto bruto, novamente foram detectadas correlações significativas entre diferentes antibióticos de referência, ainda que mais discretas. Desse modo, reafirma-se a possibilidade destas correlações indicarem a presença de bactérias multirresistentes.



*Representa correlações estatisticamente significativas

Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

6.4 Avaliação da correlação entre possíveis indicadores auxiliares e a concentração de BRAs nos esgotos brutos

As concentrações de BRAs e BHTs nas ETEs analisadas não se assemelham a uma distribuição normal, de acordo com o teste de Shapiro-Wilk (item 6.1). Assim, utilizou-se o teste de Spearman para avaliar a correlação entre BRAs e possíveis indicadores auxiliares, em resultados detalhados na Tabela 12.

Na ETE A, foram detectadas correlações estatisticamente significativas apenas entre as concentrações de bactérias resistentes ao antibiótico cefalexina e as bactérias *Escherichia coli*. Os resultados para a ETE B, por sua vez, indicam correlações significativas apenas entre as concentrações de bactérias resistentes ao antibiótico triazol e os indicadores auxiliares *Escherichia coli* e coliformes totais.

A correlação obtida entre a concentração do indicador fecal *Escherichia coli* e de bactérias resistentes a cefalexina é observada também na literatura (AL-GHEETHI *et al.*, 2013). Nesse estudo, 90% das cepas de *Escherichia coli*, isoladas a partir do efluente de três ETEs localizadas na Malásia, apresentaram resistência ao antibiótico cefalexina. Dessa forma, é possível reafirmar a pertinência dos indicadores fecais como possíveis indicadores auxiliares à disseminação da resistência antimicrobiana,

já que grande parte dos países apresentam limites legais para esse tipo de indicador; por este motivo, análises de quantificação destes microrganismos são realizadas frequentemente nas ETEs, o que não se aplica à detecção de organismos resistentes a antibióticos.

Tabela 12 - Correlação entre BRAs e indicadores auxiliares – ETes A, B e C

ETE A	Indicador auxiliar	BRA-AMO	BRA-AZT	BRA-CFX	BRA-MRP	BRA-TRZ	BHT
	<i>Escherichia coli</i>	0,52	0,16	0,84*	0,15	-0,15	0,47
	Coliformes totais	0,34	0,73*	0,46	0,17	-0,14	0,50
ETE B	Indicador auxiliar	BRA-AMO	BRA-AZT	BRA-CFX	BRA-MRP	BRA-TRZ	BHT
	<i>Escherichia coli</i>	0,41	0,42	-0,40	-0,24	0,72*	-0,05
	Coliformes totais	0,21	0,25	-0,12	-0,17	0,79*	0,17
ETE C	Indicador auxiliar	BRA-AMO	BRA-AZT	BRA-CFX	BRA-MRP	BRA-TRZ	BHT
	<i>Escherichia coli</i>	0,02	0,02	-0,12	-0,35	-0,50	0,14
	Coliformes totais	0,02	0,29	0,00	-0,22	-0,54	0,50

*Correlações estatísticas significativas

Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

Em relação ao grupo coliforme totais, é possível afirmar que a correlação estatisticamente significativa com as bactérias resistentes aos antibióticos azitromicina e triazol apresenta consonância aos resultados encontrados por Tabrizi *et al.* (2022). Nesse estudo, as cepas de *Escherichia coli*, espécie que compõe o indicador fecal coliformes totais, apresentaram resistência não só a azitromicina e ao triazol, mas também a treze antibióticos de sete diferentes classes. Assim, é possível atribuir a ausência de correlações estatisticamente significativas com os demais antibióticos testados neste estudo (amoxicilina, cefalexina e meropenem) ao pequeno tamanho amostral ($n = 9$) ou à diferenças na dinâmica de disseminação em relação ao estudo de Tabrizi *et al.* (2022), realizado no Irã.

As diferenças observadas nos resultados obtidos para as ETes A e B, além da ausência de correlações significativas na ETE C, evidenciaram uma falta de padrão e uniformidade nas correlações ao longo das três estações de tratamento estudadas.

Essa ausência de simultaneidade e coesão impediu, por sua vez, a validação dos dois indicadores avaliados como possíveis instrumentos de auxílio no monitoramento da disseminação da resistência antimicrobiana.

O primeiro ponto com possível influência na ausência de resultados consistentes foi o tamanho da amostra, fixada em apenas 9 observações, já que amostras pequenas tendem a não representar a população estudada (HUFF, 1993), além de afetar a variância da estatística do teste. Por isso, uma das recomendações para novas investigações é o aumento do tamanho amostral, além da proposição e avaliação de outros indicadores realizados em grande frequência nas ETEs, tais como DBO, DQO e Sólidos Suspensos Totais (SST), dentre outros.

Ademais, ainda que não apresente ocorrência nas três ETEs analisadas, a detecção de correlações entre bactérias resistentes aos antibióticos triazol e cefalexina e bactérias *Escherichia coli* pode ser explicada pelo fato da própria população de *Escherichia coli* ser capaz de apresentar resistência aos antimicrobianos supracitados, como consta na literatura (TABRIZI *et al.*, 2022; MARION *et al.* 2019; WATKINSON *et al.*, 2007; TUROLLA *et al.*, 2018).

6.5 Avaliação da diferença entre a concentração de BRAs nas ETEs A, B e C nos períodos seco (abril a setembro) e chuvoso (outubro a março)

Devido às concentrações analisadas não apresentarem distribuição normal (item 6.1), utilizou-se o *Wilcoxon–Mann–Whitney U-test* para avaliar a existência de diferença estatística significativa entre os dados coletados nos períodos seco e chuvoso. Os resultados obtidos estão expostos na Tabela 13.

Não houve constatação do efeito de sazonalidade entre a concentração de BRAs e BHTs nas ETEs A e B. Esse resultado corrobora com as conclusões obtidas por Machado (2019), Yuan *et al.* (2014) e Christofilopoulos *et al.* (2019), que indicam ausência de diferença entre esses períodos na concentração de BRAs no esgoto bruto e no índice de remoção destes microrganismos em ETEs.

É possível afirmar, ainda, que as BRAs, detectadas e quantificadas nas ETEs A e B, apresentam oposição em relação à influência da sazonalidade no grupo de bactérias termotolerantes, as quais apresentam maior prevalência em períodos chuvosos e quentes (SILVA, MONTEGGIA, MIRANDA, 2013). Assim, a dinâmica de disseminação de BRAs pode ser analisada de maneira comum nos períodos seco e chuvoso.

Em contrapartida, a ETE C apresentou efeito de sazonalidade na concentração de BHTs e BRAs para os antibióticos de referência amoxicilina, azitromicina, cefalexina e triazol. A diferença entre o resultado obtido para as ETEs A e B pode ser atribuída à característica do efluente bruto da ETE C, composto por contribuições apenas de usuários do aeroporto, em oposição ao efluente doméstico urbano presente nas ETEs A e B.

Tabela 13 - Diferença na concentração de BRAs nos períodos sazonais – ETEs A, B e C

ETE A	Estatística	BRA-AMO	BRA-AZT	BRA-CFX	BRA-MRP	BRA-TRZ	BHT
	p-valor	0,94	0,50	0,99	1,00	0,17	0,44
	Há dif. estatística?	Não	Não	Não	Não	Não	Não
ETE B	Estatística	BRA-AMO	BRA-AZT	BRA-CFX	BRA-MRP	BRA-TRZ	BHT
	p-valor	0,77	0,92	0,66	0,25	0,39	0,20
	Há dif. estatística?	Não	Não	Não	Não	Não	Não
ETE C	Estatística	BRA-AMO	BRA-AZT	BRA-CFX	BRA-MRP	BRA-TRZ	BHT
	p-valor	$2,5 \times 10^{-3}$	$5,2 \times 10^{-4}$	$2,0 \times 10^{-3}$	0,19	0,02	0,03
	Há dif. estatística?	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
	Prevalência (Período)	Seco	Seco	Seco	-	Seco	Seco

Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

Ao constatar a presença de diferença estatística significativa na concentração de BRAs na ETE C, foi realizado novo teste de hipóteses de *Wilcoxon–Mann–Whitney U-test*, em caráter unicaudal, para avaliar em qual período sazonal há prevalência desses microrganismos resistentes. Para as bactérias resistentes aos antibióticos

amoxicilina, azitromicina, cefalexina e triazol, a prevalência de concentrações ocorreu no período seco.

A investigação de uma possível causa para esta prevalência, em oposição aos resultados obtidos nas ETEs A e B, se torna complexa ante às diversas variáveis da dinâmica aeroportuária capazes de impactar a composição do efluente bruto desta estação. Em relação ao número de usuários no aeroporto e a vazão média estimada, segundo os dados fornecidos por BH Airport (2024), não há diferença estatística significativa entre o número de passageiros nos períodos seco e chuvoso.

Isso indica que outras variáveis, possivelmente relacionadas às condições climáticas ou aos padrões de disseminação da resistência aos antibióticos no período seco, podem exercer influência na concentração de BRAs na ETE C. Destaca-se que a ausência de diferença estatística entre vazões foi calculada, por meio de teste de hipóteses, a partir da vazão estimada, ou seja, é possível ainda que esta diferença seja detectada nos dados reais da estação.

Em relação ao número de passageiros, foi verificada também a possibilidade de existência de diferença estatística entre o número de passageiros e aeronaves domésticas, além de passageiros e aeronaves internacionais, nos períodos secos e chuvosos. Os dados de BH Airport (2024) atestam a ausência de diferença estatística significativa no contexto avaliado.

Ademais, o resultado obtido pode ser discutido em relação às alterações na dinâmica aeroportuária, capazes de impactar o resultado obtido, ante um cenário de uma ETE considerada de pequeno porte e, por consequência, com efluente bruto mais suscetível a alterações. Fatores como possível aumento no uso de desinfetantes, utilizados como medidas preventivas para garantia de higiene, além de alterações no consumo de antibióticos, são capazes de contribuir com o resultado obtido.

6.6 Avaliação da correlação entre as concentrações do vírus SARS-CoV-2 e de BRAs no esgoto bruto das três ETEs estudadas

Devido às concentrações analisadas não apresentarem distribuição normal (item 6.1), utilizou-se o teste de Spearman para avaliar a correlação entre BRAs e possíveis indicadores auxiliares, em resultados detalhados na Tabela 14.

Na ETE A, foram encontradas correlações estatísticas significativas entre a concentração do vírus SARS-CoV-2 e as bactérias heterotróficas totais e resistentes aos antibióticos azitromicina e triazol. Na ETE B, por sua vez, as correlações significativas obtidas foram entre o vírus, bactérias heterotróficas totais e resistentes ao triazol. Na ETE C, por fim, os resultados sinalizaram correlações significativas entre o vírus da COVID-19 e as bactérias resistentes aos antibióticos azitromicina, cefalexina e meropenem.

Tabela 14 - Correlação entre a concentração BRAs e a concentração do vírus SARS-CoV-2 – ETEs A, B e C

ETE A	-	BRA-AMO	BRA-AZT	BRA-CFX	BRA-MRP	BRA-TRZ	BHT
	SARS-COV-2	0,28	0,43*	0,28	0,23	0,34*	0,48*
ETE B	-	BRA-AMO	BRA-AZT	BRA-CFX	BRA-MRP	BRA-TRZ	BHT
	SARS-COV-2	0,18	0,15	$-5,0 \times 10^{-3}$	-0,28	0,42*	0,38*
ETE C	-	BRA-AMO	BRA-AZT	BRA-CFX	BRA-MRP	BRA-TRZ	BHT
	SARS-COV-2	0,17	0,53*	0,59*	0,49*	0,34	0,23

*Correlações estatísticas significativas

Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

Em relação às bactérias resistentes à azitromicina, foram encontradas correlações significativas em duas das três ETEs analisadas, resultado que apresenta consonância ao *report* desse medicamento como componente do “kit-COVID”, amplamente utilizado no enfrentamento da pandemia da COVID-19. Nesse contexto, esse resultado corrobora com diversos trabalhos da literatura, que indicam o consumo indiscriminado de antibióticos como um dos fatores capazes de afetar a dinâmica de

disseminação da resistência aos antibióticos (SIDHARTHAN 2023; HOU *et al.*, 2023; TAN *et al.*, 2022).

Embora não seja possível afirmar que o aumento na concentração do vírus SARS-CoV-2 é causa do aumento da presença de bactérias resistentes à azitromicina no esgoto, segundo Seabra *et al.* (2021), a ampla utilização desse antibiótico durante o período de enfrentamento da pandemia de COVID-19 pode ter um impacto significativo no aumento da resistência antimicrobiana. É necessário, contudo, o desenvolvimento de estudos clínicos bem projetados para esclarecer o papel desse antibiótico em coinfeções e incentivar, portanto, práticas de prescrição responsáveis, visto que o uso da azitromicina nesse período provavelmente foi responsável pelo aumento da disseminação das bactérias resistentes a este antibiótico.

O resultado de correlação significativa entre a concentração de bactérias resistentes a azitromicina e o vírus SARS-CoV-2 no esgoto foi obtido justamente nas ETEs A e C, que recebem, respectivamente, quantidade superior de efluentes de hospitais em relação à ETE B, e expressiva heterogeneidade de contribuintes ao esgoto bruto coletado.

Nesse contexto, os resultados obtidos corroboram o trabalho desenvolvido por Rizvi e Ahammad (2022), que indica aumento significativo no uso global de antibióticos em ambientes domésticos e clínico. Ademais, os autores destacam a necessidade de melhorias nas ETEs, visto que há expressiva quantidade de contaminantes inerentes à dinâmica de disseminação da resistência a antibióticos.

Destaca-se que, embora tenham sido encontradas correlações estatisticamente significativas, os módulos r_s , que mensuram o tamanho do efeito de correlação, sugerem que as relações são moderadas ou fracas, ou seja, inferiores a 0,60 em todos os casos estudados (FIGUEIREDO FILHO, SILVA JÚNIOR, 2009). Uma vez que não foram encontrados trabalhos dedicados a avaliar a correlação entre a presença das BRAs e do vírus SARS-CoV-2 no efluente doméstico bruto, é possível destacar que há a possibilidade de outras variáveis e/ou fatores ambientais influenciarem a variável dependente, ou seja, a concentração de BRAs.

Dessa forma, a fim de emitir conclusões mais precisas em relação às correlações obtidas, é recomendado um novo acompanhamento com o tamanho amostral elevado, além da composição de mais variáveis importantes neste contexto, tais como o número de pacientes infectados nas localidades e datas de coleta, presença de genes de resistência antimicrobiana e resíduos de antibióticos.

7 CONCLUSÕES

Este trabalho apresentou uma análise da dinâmica e dos fatores que possivelmente interferem na dinâmica de disseminação de BRAs, por meio do estudo de sua concentração no esgoto bruto de três ETEs, durante a pandemia da COVID-19. A partir de análises estatísticas, foram avaliadas a ocorrência de sazonalidade, possíveis correlações com indicadores de contaminação fecal e com o vírus SARS-CoV-2, diferenças estatísticas entre períodos sazonais e diferença entre bacias de esgotamento sanitário de um mesmo município a partir de diferentes índices de vulnerabilidade da saúde, além de correlações entre bactérias resistentes a diferentes antibióticos.

Os resultados obtidos permitem concluir, em relação à análise da concentração de BRAs nas duas bacias de esgotamento sanitário, que não houve diferença estatística entre as bacias de esgotamento sanitário A e B, em relação a grande parte das bactérias resistentes aos antibióticos avaliados. Portanto, ainda que as bacias possuam diferentes IVS, isto não foi, de forma isolada, suficiente para acarretar diferenças na dinâmica de disseminação de bactérias resistentes a antibióticos. Desta forma, é novamente reforçada a complexidade e as diversas variáveis envolvidas em estudos da metodologia EBME.

Não obstante, a variável atribuída como fator responsável por alterações na dinâmica de disseminação de BRAs foi o número de hospitais presentes em cada uma das bacias analisadas. A diferença entre as medianas foi estatisticamente verificada apenas para o antibiótico de uso exclusivo em hospitais (meropenem), em oposição aos resultados obtidos para os antibióticos de uso comum analisados neste estudo.

Os resultados sugerem, ainda, a possibilidade de que BRAs resistentes ao antibiótico azitromicina propiciem um monitoramento simplificado da disseminação de BRAs, ainda que correlação não implique em causalidade. Isso foi concluído a partir da obtenção de correlações estatisticamente significativas entre bactérias resistentes a azitromicina e todos os outros antibióticos de referência nas três ETEs estudadas.

A ausência de correlações significativas entre a concentração de BRAs e os indicadores auxiliares propostos (Coliformes Totais e *Escherichia coli*) para a totalidade das ETEs estudadas indica que ainda é necessário investigar possíveis indicadores de rotina, que já sejam aferidos em estações de tratamento de esgotos e possam indicar o andamento da disseminação da resistência antimicrobiana a partir de análises simplificadas.

Em relação à sazonalidade, as alterações entre os períodos seco e chuvoso só foram observadas para a ETE C, que recebe efluentes gerados por passageiros de um aeroporto internacional, ou seja, advindos de diferentes localidades. Assim, é reforçada a complexidade e a influência de diversas variáveis nos resultados obtidos.

Por fim, conforme postulado nas hipóteses, conclui-se que BRAs e o vírus SARS-CoV-2 possuem diferentes dinâmicas de existência, embora os resultados obtidos indiquem que houve correlação moderada entre a concentração do vírus e as bactérias resistentes a azitromicina, antibiótico amplamente empregado no enfrentamento da pandemia da COVID-19, em duas das três ETEs estudadas. Ambos possuem prevalência nos esgotos sanitários brutos, sendo protagonistas de grandes desafios à saúde humana e aos *stakeholders* responsáveis por elaborar políticas destinadas ao seu monitoramento e combate.

8 RECOMENDAÇÕES

- Utilização de estatística multivariada para investigação de possíveis indicadores auxiliares ao acompanhamento da disseminação da resistência aos antibióticos no esgoto bruto, a partir da avaliação de parâmetros como DBO, DQO, SST, entre outros;
- Elaboração de modelos preditivos que auxiliem no estudo da dinâmica de disseminação da resistência antimicrobiana, por meio da utilização de técnicas estatísticas como regressão logística;
- Avaliação das hipóteses postuladas a partir de dados determinados exclusivamente em esgotos produzidos em unidades hospitalares; e
- Aumento da campanha de monitoramento, a fim de aumentar o tamanho dos bancos de dados utilizados no presente estudo.

REFERÊNCIAS

AHMED, W.; ANGEL, N.; EDSON, J.; BIBBLI, K.; BIVINS, A.; O'BRIEN, J. W. O.; CHOI, P. M.; KITAJIMA, M.; SIMPSON, S. L.; LI, J.; TSCHARKE, B.; VERHAGEN, R.; SMITH, W. J. M.; ZAUGG, J.; DIERENS, K.; HUGENHOLTZ, P.; THOMAS, K. V.; MUELLER, J. F. First confirmed detection of SARS-CoV-2 in untreated wastewater in Australia: A proof of concept for the wastewater surveillance of COVID-19 in the community. **Science of the Total Environment**, v. 728, abr. 2020.

ALEXANDER, J.; HEMBACH, N.; SCHWARTZ, T. Evaluation of antibiotic resistance dissemination by wastewater treatment plant effluents with different catchment areas in Germany. **Scientific Reports**, 10(1), 2020.

AL-GHEETHI, A. A.; ISMAIL, N.; LALUNG, J.; TALIB, A.; EFAQ, A. N.; KADIR, M. O. A. Susceptibility for antibiotics among faecal indicators and pathogenic bacteria in sewage treated effluents. **Water Practice and Technology**, 8(1), 1-6. 2013.

ALJELDAH, M. M. Antimicrobial resistance and its spread is a global threat. **Antibiotics**, 11(8), p.1082, 2022.

ARAÚJO, J. C.; MOTA, V. T.; TEODORO, A.; LEAL, C.; LEROY, D.; MADEIRA, C.; MACHADO, E. C.; DIAS, M. F.; SOUZA, C. C.; COELHO, G.; BRESSANI, T.; MORANDI, T.; FREITAS, G. T. O.; DUARTE, A.; PERDIGÃO, C.; TRÖGER, F.; AYRIMORAES, S.; DE MELO, M. C.; LAGUARDIA, F.; ... CHERNICHARO, C. A. L. Long-term monitoring of SARS-CoV-2 RNA in sewage samples from specific public places and STPs to track COVID-19 spread and identify potential hotspots. **Science of the Total Environment**, vol. 838, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.155959>.

ARORA, M.; TUCHEN, S.; NAZEMI, M.; BLESSING, L. Airport pandemic response: An assessment of impacts and strategies after one year with COVID-19. **Transportation Research Interdisciplinary Perspectives**, 11, 2021.

BANTA-GREEN, C. J.; BREWER, A. J.; ORT, C.; HELSEL, D. R.; WILLIAMS, J. R. Using wastewater-based epidemiology to estimate drug consumption-Statistical analyses and data presentation. **Science of the Total Environment** 568, 2016.

BERENDONK, T. U.; MANAIA, C. M.; MERLIN, M. C.; FATTA-KASSINOS, D.; CYTRYN, E.; WALSH, F.; BURGMANN, H.; SORUM, H.; NORSTROM, M.; PONS, M.; KREUZINGER, P. H.; STEFANI, S.; SCHWARTZ, T.; KISAND, V.; BAQUERO, F.; MARTINEZ, J. L. Tackling antibiotic resistance: the environmental framework. **Nature reviews microbiology**, v. 13, n. 5, p. 310-317, 2015.

BH Airport. **Estatísticas e Publicações**. Belo Horizonte: BH Airport, 2024. Disponível em: <https://www.bh-airport.com.br/SitePages/pt/publicacoes/estatisticas.aspx>. Acesso em: 20 jan. 2024.

BHATTACHARJEE, M. K. Development of resistance to antibiotics. In *Chemistry of Antibiotics and Related Drugs* (pp. 29-53). **Cham: Springer International Publishing**, 2022.

BOOGAERTS, T.; AHMED, F.; CHOI, P. M.; TSCHARKE, B.; O'BRIEN, J.; DE LOOF, H.; GAO, J.; THAI, P.; THOMAS, K.; MUELLER, J. F.; HALL, W. Current and future perspectives for wastewater-based epidemiology as a monitoring tool for pharmaceutical use. *Science of the Total Environment*, 789, 2021.

BOUKI, C., VENIERI, D., DIAMADOPOULOS, E., 2013. Detection and fate of antibiotic resistant bacteria in wastewater treatment plants: a review. **Ecotoxicol. Environ. Saf.** 91, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2013.01.016>.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC)**. Brasília: ANVISA, 2022.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Plano de ação nacional de prevenção e controle da resistência aos antimicrobianos no âmbito da saúde única**. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. 24 p.

BRASIL. Ministério do Desenvolvimento Regional. Secretaria Nacional de Saneamento – SNS. **Sistema Nacional de Informações sobre Saneamento: Glossário de Informações - Água e Esgotos**. BRASILIA: SNIS, 2021.

CALAMARI, D.; ZUCCATO, E.; CASTIGLIONI, S.; BAGNATI, R.; FANELLI, R. Strategic Survey of Therapeutic Drugs in the Rivers Po and Lambro in Northern Italy. **Environmental Science & Technology**, v. 37, n. 7, p. 1241-1248, fev. 2003.

CHERNICHARO, C. A. de L.; ARAÚJO, J. C.; FILHO, C. R. M.; BRESSANI-RIBEIRO, T.; CHAMHUM-SILVA, L.; LEAL, C. D.; LEROY, D. F.; MACHADO, E. C.; CORDERO, M. F. S.; AZEVEDO, L.; FERNANDES, L. de A.; LEÃO, T. L.; LAGUARDIA, F.; REIS, M. T. de P.; MELO, M. C.; AYRIMORAES, S. Sewage monitoring as a surveillance epidemiological tool for covid-19 control: A case study in the city of Belo Horizonte. **Engenharia Sanitária e Ambiental**, vol. 26, no. 4, p. 691–699, 2021. <https://doi.org/10.1590/S1413-415220200243>.

CHOI, P. M.; TSCHARKE, B. J.; DONNER, E.; O'BRIEN, J. W.; GRANT, S. C.; KASERZON, S. L.; MACKIE, R.; O'MALLEY, E.; CROSBIE, N. D.; THOMAS, K. v.; MUELLER, J. F. Wastewater-based epidemiology biomarkers: Past, present, and future. **TrAC - Trends in Analytical Chemistry**, vol. 105, p. 453–469, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2018.06.004>.

CHOI, P. M.; TSCHARKE, B.; SAMANIPOUR, S.; HALL, W. D.; GARTNER, C. E.; MUELLER, J. F.; THOMAS, K. V.; O'BRIEN, J. W. Social, demographic, and economic correlates of food and chemical consumption measured by wastewater-based epidemiology. **Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)**, v. 116, out. 2019.

CHOKSHI, A.; SIFRI, Z.; CENNIMO, D.; HORNG, H. Global contributors to antibiotic resistance. **Journal of global infectious diseases**, 11(1), p. 36, 2019.

CHRISTOFILOPOULOS, S.; KALIAKATSOS, A.; TRIANTAFYLLOU, K.; GOUNAI, I.; VENIERI, D.; KALOGERAKIS, N. Evaluation of a constructed wetland for wastewater treatment: Addressing emerging organic contaminants and antibiotic resistant bacteria. *New biotechnology*, 52, 2019.

COELHO, G. F. **Impacto da pandemia sobre a disseminação da resistência aos antibióticos para o Meio Ambiente**. Dissertação (Mestrado em Saneamento, Meio Ambiente e Recursos Hídricos). Programa de Pós-graduação em Saneamento, Meio Ambiente e Recursos Hídricos, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2023. (no prelo).

COLLIGNON, P.; BEGGS, J. J.; WALSH, T. R.; GANDRA, S.; LAXMINARAYAN, R. Anthropological and socioeconomic factors contributing to global antimicrobial resistance: a univariate and multivariable analysis. **The Lancet Planetary Health**, v. 2, n. 9, p. e398-e405, 2018.

COOK, M. A.; WRIGHT, G. D.; The past, present, and future of antibiotics. **Science Translational Medicine**, 14(657), 2022.

COX, G.; WRIGHT, G. D. Intrinsic antibiotic resistance: Mechanisms, origins, challenges, and solutions. **International Journal of Medical Microbiology**, vol. 303, no. 6–7, p. 287–292, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2013.02.009>.

DAGLIOGLU, N.; ATASOY, A.; ASADI, A.; EVSEN, & GUZEL, Y.; DENGIZ, H. Estimating alcohol consumption by using wastewater-based epidemiology in Adana Province. **Environmental Science and Pollution Research**, 2020. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-09056-w>.

DAUGHTON, C. G. Illicit drugs in municipal sewage. **Pharmaceuticals and care products in the environment**, 791, p. 348-364, 2001.

DRIVER, E. M.; GUSHGARI, A.; CHEN, J.; HALDEN, R. F. Alcohol, nicotine, and caffeine consumption on a public U.S. university campus determined by wastewater-based epidemiology. **Science of The Total Environment**, v. 727, jul. 2020.

EPAND, R. F.; POLLARD, J. E.; WRIGHT, J. O.; SAVAGE, P. B.; EPAND, R. M. Depolarization, bacterial membrane composition, and the antimicrobial action of ceragenins. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, 54(9), pp.3708-3713, 2010.

ERICKSON, T. B.; ENDO, N.; DUVALLET, C.; GHAEI, N.; HESS, K.; ALM, E. J.; MATUS, M.; CHAI, P. R. “Waste not, want not”—leveraging sewer systems and wastewater-based epidemiology for drug use trends and pharmaceutical monitoring. **Journal of Medical Toxicology**, 2021.

FIGUEIREDO FILHO, D. B.; SILVA JÚNIOR, J. A. Desvendando os Mistérios do Coeficiente de Correlação de Pearson (r). **Revista Política Hoje**, v. 18, n. 1, p. 115-146, 2009.

FONGARO, G.; STOCO, P. H.; SOUZA, DM. S. M.; GRISARD, E. C.; MAGRI, M. E.; ROGOVSKI, P.; SCHORNER, M. A.; BARAZZETTI, F. H.; CHRISTOFF, A. P.; DE OLIVEIRA, L. F. V.; BAZZO, M. L. The presence of SARS-CoV-2 RNA in human sewage in Santa Catarina, Brazil, November 2019. **Science of The Total Environment**, 778, 2021.

FUKUSHIGE, M.; NGO, N. H.; LUKMANTO, D.; FUKUDA, S.; OHNEDA, O. Effect of the COVID-19 pandemic on antibiotic consumption: A systematic review comparing 2019 and 2020 data. **Frontiers in Public Health**, 10, 2022.

GETAHUN, H.; SMITH, I.; TRIVEDI, K.; PAULIN, S.; BALKHY, H. H. Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic. **Bulletin of the World Health Organization**, 2020.

GONZALEZ, R.; CURTIS, K.; BIVINS, A.; BIBBLI, K.; WEIR, M. H.; WEIR, M. H.; YETKA, K.; THOMPSON, H.; KEELING, D.; MITCHELL, J.; GONZALEZ, D. COVID-19 surveillance in Southeastern Virginia using wastewater-based epidemiology. **Water Research**, v. 186, nov. 2020.

GORBALENYA, A. E.; BAKER, S. C.; BARIC, R. S.; DE GROOT, R. J.; DROSTEN, C.; GULYAEVA, A. A.; HAAGMANS, B. L.; LAUBER, C.; LEONTOVICH, A. M.; NEUMAN, B. W.; PENZAR, D.; PERLMAN, S.; POON, L. L. M.; SAMBORSKIY, D. v.; SIDOROV, I. A.; SOLA, I.; ZIEBUHR, J. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. **Nature Microbiology**, vol. 5, no. 4, p. 536–544, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>.

GRACIA-LOR E.; ROUSIS, N. I.; ZUCCATO, E.; CASTIGLIONI, S. Monitoring caffeine and nicotine use in a nationwide study in Italy using wastewater-based epidemiology. **Science of the Total Environment**, v. 747, dez. 2020.

GUARDABASSI, L.; WONG, D. M. A. L. F.; DALSGAARD, A. The effects of tertiary wastewater treatment on the prevalence of antimicrobial resistant bacteria. **Water Research**, v. 36, 2002.

HAENNI, M.; DAGOT, C.; CHESNEAU, O.; BIBBAL, D.; LABANOWSKI, J.; VIALETTE, M.; BOUCHARD, D.; MARTIN-LAURENT, F.; CALSAT, L.; NAZARET, S.; PETIT, F. Environmental contamination in a high-income country (France) by antibiotics, antibiotic-resistant bacteria, and antibiotic resistance genes: Status and possible causes. **Environment international**, 2022.

HAN, S.; WANG, Z.; HUANG, H.; WANG, T.; ZHOU, Z.; BAI, Y.; DU, P.; LI, X. Estimating antibiotics use in major cities in China through wastewater-based epidemiology. **Science of the Total Environment**, vol. 826, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.154116>.

HAO, H.; CHENG, G.; IQBAL, Z.; AI, X.; HUSSAIN, H. I.; HUANG, L.; DAI, M.; WANG, Y.; LIU, Z.; YUAN, Z. Benefits and risks of antimicrobial use in food-producing animals. **Frontiers in microbiology**, 5, 2014.

HENDRIKSEN, R. S.; MUNK, P.; NJAGE, P.; VAN BUNNIK, B.; MCNALLY, L.; LUKJANCENKO, O.; AARESTRUP, F. M. Global monitoring of antimicrobial resistance based on metagenomics analyses of urban sewage. **Nature communications**, v. 10, n. 1, p. 1124, 2019.

HONDA, K. R.; ALMEIDA, R. M. F.; MARIANO, W. Antimicrobiano de uso restrito e agentes microbiológicos isolados em um hospital de referência de doenças tropicais do Norte do Brasil. **Brazilian Journal of Development**, 7(6), 2021.

HONDA, R.; TACHI, C.; YASUDA, K.; HIRATA, T.; NOGUCHI, M.; HARA-YAMAMURA, H.; YAMAMOTO-IKEMOTO, R.; WATANABE, T. Estimated discharge of antibiotic-resistant bacteria from combined sewer overflows of urban sewage system. **NPJ Clean Water**, 3(1), p.15, 2020.

HOU, J.; LONG, X.; WANG, X.; LI, L.; MAO, D.; LUO, Y.; REN, H. Global trend of antimicrobial resistance in common bacterial pathogens in response to antibiotic consumption. **Journal of Hazardous Materials**, 442, 2023.

HUFF, D. **How to lie with statistics**. Illustrated. Nova Iorque: W. W. Norton & Company, 1993.

HUIZER, M.; TER LAAK, T. L.; DE VOOGT, P.; VAN WEZEL, A. P. Wastewater-based epidemiology for illicit drugs: A critical review on global data. **Water Research**, 207, 2021.

IKHIMIUKOR, O. O.; ODJH, E. E.; DONADO-GODOY, E. E. P.; OKEKE, I. N. A bottom-up view of antimicrobial resistance transmission in developing countries. **Nature microbiology**, 7(6), 2022.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. **IBGE – Censo 2022**. Brasília, 2022. Disponível em: <https://censo2022.ibge.gov.br/sobre/conhecendo-o-brasil.html>. Acesso em: 02 jun. 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA – INCT ETes Sustentáveis; Agência Nacional de Águas e Saneamento Básico – ANA; Companhia de Saneamento de Minas Gerais – COPASA; Secretária de Estado de Saúde de Minas Gerais – SES; Instituto Mineiro de Gestão das Águas – IGAM. **Boletim final de acompanhamento: principais resultados e próximos passos**. Belo Horizonte, 2021.

JOHAR, A. A.; SALIH, M. A.; ABDELRAHMAN, H. A.; AL MANA, H.; HADI, H. A.; ELTAI, N. O. Wastewater-based epidemiology for tracking bacterial diversity and antibiotic resistance in COVID-19 isolation hospitals in Qatar. **Journal of Hospital Infection**, 141, 2023.

JONES, D. L.; BALUJA, M. Q.; GRAHAM, D. W.; CORBISHLEY, A.; MCDONALD, J. E.; MALHAM, S. K.; HILLARY, L. S.; CONNOR, T. R.; GAZE, W. H.; MOURA, I. B.; WILCOX, M. H.; FARKAS, K. Shedding of SARS-CoV-2 in feces and urine and its potential role in person-to-person transmission and the environment-based spread of COVID-19. **Science of the Total Environment**, vol. 749, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.141364>.

KARIA, R.; GUPTA, I.; KHANDAIT, H.; YADAV, A.; YADAV, A. COVID-19 and its Modes of Transmission. **Springer Nature Comprehensive Clinical Medicine**, 2020. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00498-4>.

KHODAVIRDIPOUR, A. Inclusion of cephalexin in COVID-19 treatment combinations may prevent lung involvement in mild infections: a case report with pharmacological genomics perspective. **Global Medical Genetics**, v. 8, n. 02, p. 078-081, 2021.

KIM, K.; BAN, M. J.; KIM, S.; PARK, M. H.; STENSTROM, M. K.; KANG J. H. Optimal allocation and operation of sewer monitoring sites for wastewater-based disease surveillance: A methodological proposal. **Journal of Environmental Management**, 320, 2022.

KORKOUTA, L.; KOUKOURIKOS, K.; ILIADIS, C.; PLATI, P.; DIMITRIADOU, A. History of antibiotics. **Sumerian J Med Healthcare**, 1, pp.51-5, 2018.

KRIZMAN-MATASIC, I.; SENTA, I.; KOSTANJEVECKI, P.; AHEL, M.; TERZIC, S. Long-term monitoring of drug consumption patterns in a large-sized European city using wastewater-based epidemiology: Comparison of two sampling schemes for the assessment of multiannual trends. **Science Of the Total Environment**, v. 647, p. 474-785, ago. 2019.

KUMMERER, K. Antibiotics in the aquatic environment—a review—part II. **Chemosphere**, 75(4), p.435-441, 2009.

LÓPEZ-GARCÍA, E.; POSTIGO, C.; BARCELÓ, D.; LÓPEZ DE ALDA, M. **The value of wastewater-based epidemiology in the estimation of alcohol consumption**. No prelo, 2019.

LORENZO, M.; PICÓ, Y. Wastewater-based epidemiology: current status and future prospects. **Current Opinion in Environmental Science and Health**, vol. 9, p. 77–84, 1 Jun. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.coesh.2019.05.007>.

MACHADO, E. C. **Ocorrência, prevalência e remoção de bactérias resistentes a antibióticos em diferentes tipologias de sistemas compactos de tratamento de esgoto sanitário**. 2019. 106 f. (Doutorado). Programa de Pós-graduação em Saneamento, Meio Ambiente e Recursos Hídricos, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2019.

MACHADO, E. C.; LEAL, C. D.; COELHO, B. L.; CHERNICHARO, C. A. de L.; DE ARAÚJO, J. C. Detection and quantification of bacteria resistant to ampicillin and chloramphenicol in domestic sewage treatment plants. **Engenharia Sanitária e Ambiental**, vol. 25, no. 6, p. 847–857, 2020. <https://doi.org/10.1590/s1413-4152202020180001>.

MACHADO, E. C.; FREITAS, D. L.; LEAL, C. D.; DE OLIVEIRA, A. T.; ZERBINI, A.; CHERNICHARO, C. A.; DE ARAÚJO, J. C. Antibiotic resistance profile of wastewater treatment plants in Brazil reveals different patterns of resistance and multi resistant bacteria in final effluents. **Science of The Total Environment**, vol. 857, p. 159376, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.159376>.

MAJLANDER, J.; ANTTILA, V. J.; NURMI, W.; SEPPÄLÄ, A.; TIEDJE, J.; MUZIASARI, W. Routine wastewater-based monitoring of antibiotic resistance in two Finnish hospitals: focus on carbapenem resistance genes and genes associated with bacteria causing hospital-acquired infections. **Journal of Hospital Infection**, vol. 117, p. 157–164, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.09.008>.

MALDANER, A. O.; SCHIMIDT, L. L.; LOCATELLI, M. A. F.; JARDIM, W. F.; SODRÉ, F. F.; ALMEIDA, F. V.; PEREIRA, C. E. B.; SILVA, C. M. Estimating cocaine consumption in the Brazilian Federal District (FD) by sewage analysis. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 23, p. 861-867, 2012.

MALIK, S. S.; MUNDRA S. Increasing consumption of antibiotics during the COVID-19 pandemic: Implications for patient health and emerging anti-microbial resistance. **Antibiotics**, 12(1), p.45, 2022.

MANAIA, C. M. Antibiotic resistance in wastewater: origins, fate, and risks. **Prävention und Gesundheitsförderung**, 9(3), pp.180-184, 2014.

MANAIA, C. M.; ROCHA, J.; SCACCIA, N.; MARANO, R.; RADU, E.; BIANCULLO, F.; CERQUEIRA, F.; FORTUNATO, G.; IAKOVIDES, I. C.; ZAMMIT, I.; KAMPOURIS, I. Antibiotic resistance in wastewater treatment plants: Tackling the black box. **Environment International**, 115, p. 312-324. 2018.

MARASSI, L.; THOMAZ, L. O. D.; PATRIOTA, A. G. **Relatório de análise estatística sobre o projeto "avaliação do impacto da regulação da venda de antimicrobianos no Brasil: determinantes socioeconômicos e implicações na resistência bacteriana"**. 2018.

MARTINEZ, J. L. General principles of antibiotic resistance in bacteria. **Drug Discovery Today: Technologies**, 11, pp.33-39, 2014.

MCCOY, L. S.; XIE, Y.; TOR, Y. Antibiotics that target protein synthesis. **Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA**, 2(2), pp.209-232, 2011.

METCALF e EDDY. **Wastewater Engineering: Treatment and Reuse**. 4 ed. New York: McGraw-Hill, 2003. 1819 p.

MINAS GERAIS. PARECER ÚNICO SUPRAM CM Nº 080/2018. Belo Horizonte: SUPRAM, 2018. Disponível em: https://sistemas.meioambiente.mg.gov.br/licenciamento/uploads/eqjU0EK9YPZLILIDiRyvN_vGh9wDHPeZ.pdf. Acesso em: 24 jan. 2024.

MUNITA, J. M.; ARIAS, C. A. Mechanisms of antibiotic resistance. **Virulence mechanisms of bacterial pathogens**, pp.481-511, 2016.

NEVES E CASTRO, P. B.; DA SILVA RODRIGUES, D. A.; ROESER, H. M. P.; DA FONSECA SANTIAGO, A. CÁSSIA, F. A. R. J. Antibiotic consumption in developing countries defies global commitments: an overview on Brazilian growth in consumption. **Environmental Science and Pollution Research**, 27, 2020.

NICOLAOU, K. C.; RIGOL, S. A brief history of antibiotics and select advances in their synthesis. **The Journal of antibiotics**, 71(2), pp.153-184, 2018.

NOGUERA-OVIEDO, K.; AGA, D. S. Lessons learned from more than two decades of research on emerging contaminants in the environment. **Journal of Hazardous Materials**, vol. 316, p. 242–251, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2016.04.058>.

O'BRIEN, J.W.; BANKS, A. P. W.; NOVIC, A. J.; MUELLER, J. F.; JIANG, G.; ORT, C.; EAGLESHAM, G.; YUAN, Z.; THAI, P. K. Impact of in-sewer degradation of pharmaceutical and personal care products (PPCPs) population markers on a population model. **Environmental science & technology**, 2017.

O'BRIEN J. W.; CHOI, P. M.; LI, J.; THAI, P. K.; JIANG G.; TSCHARKE, B. J.; MUELLER, J. F.; THOMAS, K. V. Evaluating the stability of three oxidative stress biomarkers under sewer conditions and potential impact for use in wastewater-based Epidemiology. **Water Research**, v. 166, set. 2019.

O'NEILL, J. Tackling Drug-resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. The Review on Antimicrobial Resistance Chaired by Jim O'Neill. **Wellcome Trust and HM Government**. London, 2016.

OLSEN, J.; GREENE, N.; SARACCI, R.; TRICHOPOULOS, D. **Teaching Epidemiology: a guide for teachers in epidemiology, public health + clinical medicine**. Oxford: Oxford University Press, 2015. 571 p.

ORT, C.; LAWRENCE, M.G.; RIECKERMANN, J.; JOSS, A., 2010. Sampling for pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) and illicit drugs in wastewater systems: are your conclusions valid? A critical review. **Environmental Science & Technology**, 44(16), 2010.

PASSOS, R. G.; VON SPERLING, M.; RIBEIRO, T. B. **Caracterização do efluente gerado em um aeroporto de grande porte. Estudo de caso do Aeroporto Internacional Tancredo Neves – Confins – MG**. In: Congresso Brasileiro de Engenharia Sanitária e Ambiental, 27, 2013, Goiânia. [Anais...] Goiânia-GO: ABES, 2012.

PASSOS, V. M. D. A.; BRANT, L. C. C.; PINHEIRO, P. C.; CORREA, P.R.L; MACHADO, I.E.; SANTOS, M. R.; RIBEIRO, A. L. P.; PAIXÃO, L. M. M.; PIMENTA JÚNIOR, F. G.; SOUZA, M. D. F. M. D.; MALTA, D. C. Maior mortalidade durante a pandemia de COVID-19 em áreas socialmente vulneráveis em Belo Horizonte: implicações para a priorização da vacinação. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, 24, 2021.

PERRY, J.; WAGLECHNER, N.; WRIGHT, G. The prehistory of antibiotic resistance. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, 6(6), 2016.

POLO, D.; QUINTELA-BALUJA, M.; CORBISHLEY, A.; JONES, D. L.; SINGER, A. C.; GRAHAM, D. W.; ROMALDE, J. L. Making waves: Wastewater-based epidemiology for COVID-19 – approaches and challenges for surveillance and prediction. **Water Research**, v. 186, nov. 2020.

PRADO, T.; FUMIAN, T.M.; MANNARINO, C.F.; RESENDE, P.C.; MOTTA, F.C.; EPPINGHAUS, A.L.F.; VALE, V.H.C.; BRAZ, R.M.S.; ANDRADE, J.S.R.; MARANHÃO, A.G.; MIAGOSTOVICH, M.P. Wastewater-based epidemiology as a useful tool to track SARS-CoV-2 and support public health policies at municipal level in Brazil. **Water Res.** 191, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2021.116810>.

PREFEITURA DE BELO HORIZONTE – PBH. Belo Horizonte, 2018. **Índice de vulnerabilidade da saúde (IVS-BH)**. Disponível em: <https://prefeitura.pbh.gov.br/estatisticas-e-indicadores/indice-de-vulnerabilidade-da-saude>. Acesso em: 01 set. 2022.

PREFEITURA DE BELO HORIZONTE – PBH. Belo Horizonte, 2020. **Plano municipal de Saneamento – 2020-2023**. Disponível em: <https://prefeitura.pbh.gov.br/obras-e-infraestrutura/informacoes/publicacoes/plano-de-saneamento>. Acesso em: 25 fev. 2023.

PREFEITURA DE BELO HORIZONTE (PBH). BH Map. 2024. **Distribuição espacial de unidades hospitalares**. 2024. Disponível em: <http://bhmap.pbh.gov.br/v2/mapa/idebhgeo>. Acesso em: 24 fev. 2024.

PRESTINACI, F.; PEZZOTTI, P.; PANTOSTI, A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. **Pathogens and global health**, 109(7), p. 309-318, 2015.

RAHMAN, H. S.; AZIZ, M. S.; HUSSEIN, R. H.; OTHMAN, H. H.; SALIH OMER, S. H.; KHALID, E. S.; ABDULRAHMAN, N. A.; AMIN, K.; ABDULLAH, R. The transmission modes and sources of COVID-19: A systematic review. **International Journal of Surgery Open**, vol. 26, p. 125–136, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2020.08.017>.

REYGAERT, W. C. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. **AIMS Microbiology**, vol. 4, no. 3, p. 482–501, 2018. <https://doi.org/10.3934/microbiol.2018.3.482>.

RIZVI, S. G.; AHAMMAD, S. Z. COVID-19 and antimicrobial resistance: A cross-study. **Science of the Total Environment**, 807, 2022.

RIVA, F.; CASTIGLIONI, S.; PACCIANI, C.; ZUCCATO, E. Testing urban wastewater to assess compliance with prescription data through wastewater-based epidemiology: first case study in Italy. **Science of the Total Environment**, 739, 2020.

ROUSIS, N. I.; GRACIA-LOR, E.; ZUCCATO, E.; BADE, R.; BAZ-LOMBA, J. A.; CASTRIGNANÒ, E.; CAUSANILLES, A.; COVACI, A.; DE VOOGT, P.; HERNÁNDEZ, F.; KASPRZYK-HORDERN, B.; KINYUA, J.; MCCALL, A. K.; PLÓSZ, B. G.; RAMIN, P.; RYU, Y.; THOMAS, K. v.; VAN NUIJS, A.; YANG, Z.; CASTIGLIONI, S. Wastewater-based epidemiology to assess pan-European pesticide exposure. **Water Research**, vol. 121, p. 270–279, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2017.05.044>.

SÁ DEL FIOL, F. D.; BERGAMASCHI, C. D. C.; DE ANDRADE JR, I. P.; LOPES, L. C.; SILVA, M. T.; BARBERATO-FILHO, S. Consumption trends of antibiotics in Brazil during the COVID-19 pandemic. **Frontiers in Pharmacology**, 13, 2022.

SAFFORD, H.; SHAPIRO, K.; BISCHER, H. N.; Opinion: Wastewater analysis can be a powerful public health tool-if it's done sensibly. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 119, n. 6, fev. 2022.

SANTOS-PINTO, C. D. B.; MIRANDA, E. S.; OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S. O “kit-covid” e o programa farmácia popular do Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 37, n. 2, fev. 2021.

SEABRA, G.; MENDES, R. V.; AMORIM, L.; PEREGRINO, I. V.; BRANQUINHA, M. H.; DOS SANTOS, A. L. S.; NUNES, A. P. F. Azithromycin use in COVID-19 patients: Implications on the antimicrobial resistance. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, 21(8), 2021.

SENA, C. A. **Investigação da relação dos indicadores bacterianos de contaminação fecal com bactérias resistentes a antibióticos**. 2022. 45 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia Ambiental). Curso de Graduação em Engenharia Ambiental, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

SHARKEY, M. E.; KUMAR, N.; MANTERO, A. M.; BABLER, K. M.; BOONE, M. M.; CARDENTY, Y.; CORTIZAS, E. M.; GRILLS, G. S.; HERRIN, J.; KEMPER, J. M.; KENNEY, R. Lessons learned from SARS-CoV-2 measurements in wastewater. **Science of The Total Environment**, 798, 2021.

SIDHARTHAN, C. **Global antimicrobial resistance: socioeconomic factors play an underappreciated role in the spread**. News Medical Life Sciences. 2023. Disponível em: <https://www.news-medical.net/news/20230406/Global-antimicrobial-resistance-socioeconomic-factors-play-an-underappreciated-role-in-the-spread.aspx>. Acesso em 30 jan. 2024.

SILVA, M. A. C.; MONTEGGIA, L. O.; MIRANDA, L. A. **Análise do comportamento de bactérias coliformes em ETEs, relacionado à sazonalidade e parâmetros físicos e químicos**. XX Simpósio Brasileiro de Recursos Hídricos, 2013.

SIMS, N.; KASPRZYK-HORDERN, B. Future perspectives of wastewater-based epidemiology: Monitoring infectious disease spread and resistance to the community level. **Environment International**, vol. 139, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105689>.

SINGER, A. C.; JÄRHULT, J. D.; GRABIC, R.; KHAN, G. A.; FEDOROVA, G.; FICK, J.; LINDBERG, R. H.; BOWES, M. J.; OLSEN, B.; SÖDERSTRÖM, H. Compliance to Oseltamivir among Two Populations in Oxfordshire, United Kingdom Affected by Influenza A(H1N1)pdm09, November 2009 - A Waste Water Epidemiology Study. **PLoS ONE**, vol. 8, no. 4, 2013. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060221>.

SODRÉ, F. F.; BRANDÃO, C. C. S.; VIZZOTO, C. S.; MALDANER, A. O. Epidemiologia do esgoto como estratégia para monitoramento comunitário, mapeamento de focos emergentes e elaboração de sistemas de alerta rápido para covid-19. **Química Nova**, v. 43, n. 4, 2020.

SOUZA, G. B. **Desenvolvimento de método para determinação de drogas psicoativas e seus metabólitos em esgoto: suporte aos estudos de epidemiologia forense**. 2014. 56 f. (Mestrado). Instituto de Química, Universidade de Brasília, Brasília, 2014.

STRIMBU, K.; Tavel, J. What are biomarkers? **Current Opinion in HIV and AIDS**, 2010.

STRUYF, T.; DEEKS, J. J.; DINNES, J.; TAKWOINGI, Y.; DAVENPORT, C.; LEEFLANG, M. M. G.; SPIJKER, R.; HOOFT, L.; EMPERADOR, D.; DOMEN, J.; TANS, A.; JANSSENS, S.; WICKRAMASINGHE, D.; LANNOY, V.; HORN, S. R. A.; VAN DEN BRUEL, A. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2022. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013665.pub3>

SYMONDS, E. M.; VERBYLA, M. E.; LUKASIK, J. O.; KAFLE, R. C.; BREITBART, M.; MIHELIC, J. R. A case study of enteric virus removal and insights into the associated risk of water reuse for two wastewater treatment pond systems in Bolivia. **Water Research**, v. 65, p. 257-270, ago. 2014.

TAKEUCHI, S.; HASHIZUME, N.; KINOSHITA, T.; KAIDOH, T. & TAMURA, Y. Detection of 479 Clostridium septicum hemolysin gene by polymerase chain reaction. **Journal of veterinary medical science**, v. 59, n. 9, p. 853-855, set. 1997.

TAN, S. Y.; KHAN, R. A.; KHALID, K. E.; CHONG, C. W.; BAKHTIAR, A. Correlation between antibiotic consumption and the occurrence of multidrug-resistant organisms in a Malaysian tertiary hospital: A 3-year observational study. **Scientific Reports**, 12(1), 2022.

TANDUKAR, S.; STHAPIT, N.; THAKALI, O.; MALLA, B.; SHERCHAN, S. P.; SHAKYA, B. M.; SHRESTHA, L. P.; SHERCHAND, J. B.; JOSHI, D. R.; LAMA, B.; HARAMOTO, E. Detection of SARS-CoV-2 RNA in wastewater, river water, and hospital wastewater of Nepal. **Science of the Total Environment**, 824, 2022.

THOMAIDIS, N. S.; GAGO-FERRERO, P.; ORT, C.; MARAGOU, N. C.; ALYGIZAKIS, N. A.; BOROVA, V. L.; DASENAKI, M. E.; Reflection of socioeconomic changes in wastewater: licit and illicit drug use patterns. **Environmental science & technology**, 2016.

TRASK, J.; PAUL, J. R. "Periodic examination of sewage for the virus of poliomyelitis." **The Journal of Experimental Medicine** 75, nº 1, 1942.

TUROLLA, A.; CATTANEO, M.; MARAZZI, F.; MEZZANOTTE, V.; ANTONELLI, M. Antibiotic resistant bacteria in urban sewage: Role of full-scale wastewater treatment plants on environmental spreading. **Chemosphere**, v. 191, p. 761-769, 2018.

VAN NUIJS, A. L.; LAI, F. Y.; BEEN, F.; ANDRES-COSTA, M. J.; BARRON, L.; BAZ-LOMBA, J. A.; BERSET, J. D.; BENAGLIA, L.; BIJLSMA, L.; BURGARD, D.; CASTIGLIONI, S. Multi-year inter-laboratory exercises for the analysis of illicit drugs and metabolites in wastewater: development of a quality control system. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, 2018.

VON SPERLING, M. **Introdução à qualidade das águas e ao tratamento de esgotos**. 4. ed. Belo Horizonte: Editora UFMG, 2014. 211p.

WADE, M. J.; JACOMO, A. L.; ARMENISE, E.; BROWN, M. R.; BUNCE, T. J.; CAMERON, G. J.; FANG, Z.; FARKAS, K.; GILPIN, D. F.; GRAHAM, W.; GRIMSLEY, J. M. S.; HART, A.; HOFFMAN, T.; JACKSON, K. J.; JONES, D. L.; LILLEY, C. J.; MCGRATH, J. W.; MCKINLEY, J. M.; MCSPPARRON, C.; NEJAD, F. B.; MORVAN, M.; QUINTELA-BALUJA, M.; ROBERTS, A. M. I.; SINGER, A. C.; SOUQUE, C.; SPEIGHT, V. L.; SWEETAPPLE, C.; WALKER, D.; WATTS, G.; WEIGHTMAN, A.; KASPRZYK-HODERN, B. Understanding and managing uncertainty and variability for wastewater monitoring beyond the pandemic: Lessons learned from the United Kingdom national COVID-19 surveillance programmes. **Journal of Hazardous Materials**, v. 424, fev. 2022.

WATKINSON, A. J.; MICALIZZI, G. R.; BATES, J. R.; CONSTANZO, S. D. Novel method for rapid assessment of antibiotic resistance in *Escherichia coli* isolates from environmental waters by use of a modified chromogenic agar. **Applied and Environmental Microbiology**, 73(7), 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **10 global health issues to track in 2021a**. Geneva, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/spotlight/10-global-health-issues-to-track-in-2021>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Antimicrobial resistance**. Geneva, 2021b. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Coronavirus (COVID-19) Dashboard**. Geneva, 2024. Disponível em: <https://covid19.who.int/>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global action plan on antimicrobial resistance**. Geneva: WHO, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Medical Product Alert N°3/2020: falsified medical products, including in vitro diagnostics, that claim to prevent, detect, treat or cure COVID-19**. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/detail/31-03-2020-medical-product-alert-n-3-2020>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO guidelines on ethical issues in public health surveillance**. Geneva: WHO, 2017.

WORLDOMETERS. **COVID-19 coronavirus pandemic**. Banco de dados online. 2022. Disponível em: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.

YILANCIOGLU, K.; Antimicrobial drug interactions: systematic evaluation of protein and nucleic acid synthesis inhibitors. **Antibiotics**, 8(3), p.114, 2019.

YUAN, Q. B.; GUO, M. T.; YANG, J. Monitoring and assessing the impact of wastewater treatment on release of both antibiotic-resistant bacteria and their typical genes in a Chinese municipal wastewater treatment plant. **Environmental Science: Processes & Impacts**, 16(8), 2014.

ZHAO, L.; LY, Z.; LIN, L.; LI, X.; XU, J.; HUANG, S.; CHEN, Y.; FU, Y.; PENG, C.; CAO, T.; KE, Y. Impact of COVID-19 pandemic on profiles of antibiotic-resistant genes and bacteria in hospital wastewater. **Environmental Pollution**, 334, 2023.

ZHENG, J.; ZHOU, Z.; WEI, Y.; CHEN, T.; FENG, W.; CHEN, H. High-throughput profiling of seasonal variations of antibiotic resistance gene transport in a peri-urban river. **Environment international**, 114, pp.87-94, 2018.

ZHOU, P.; YANG, X. lou; WANG, X. G.; HU, B.; ZHANG, L.; ZHANG, W.; SI, H. R.; ZHU, Y.; LI, B.; HUANG, C. L.; CHEN, H. D.; CHEN, J.; LUO, Y.; GUO, H.; JIANG, R. di; LIU, M. Q.; CHEN, Y.; SHEN, X. R.; WANG, X.; ... SHI, Z. L. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, vol. 579, no. 7798, p. 270–273, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.

ZUCCATO, E.; CHIABRANDO, C.; CASTIGLIONI, S.; CALAMARI, D.; BAGNATI, R.; SCHIAREA, S.; FANELLI, R. Cocaine in surface waters: a new evidence-based tool to monitor community drug abuse. **Environmental Health**, 4, p. 1-7, 2005.

ZUCCATO, E.; CHIABRANDO, C.; CASTIGLIONI, S.; BAGNATI, R.; FANELLI, R. Estimating community drug abuse by wastewater analysis. **Environmental Health Perspectives**, vol. 116, no. 8, p. 1027–1032, 2008. <https://doi.org/10.1289/ehp.11022>.