

O uso indiscriminado de antibióticos e os impactos nos ambientes aquáticos

The indiscriminate use of antibiotics and the impacts on aquatic environments

El uso indiscriminado de antibióticos y los impactos en los ambientes acuáticos

Carolina Tavares de Carvalho

Engenheira Civil
sanchesetavares@gmail.com

Robélio Mascoli Junior

Engenheiro Sanitarista e Ambiental
robelio91@hotmail.com

Juliana Heloisa Pinê Américo-Pinheiro

Professora Doutora FEA, Brasil
americo.ju@gmail.com

RESUMO

O uso indiscriminado de antibióticos na medicina humana e veterinária tem causado a contaminação frequente dos ambientes aquáticos. O objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão de literatura identificando as possíveis rotas dos antibióticos nos ambientes aquáticos e determinar os possíveis impactos negativos desses fármacos nos ecossistemas aquáticos. A metodologia utilizada foi à busca de artigos científicos, dissertações e livros nos sites Google Acadêmico e Science Direct. Foram identificados diversos impactos negativos relacionados a contaminação do meio por antibióticos como o surgimento de bactérias resistentes, toxicidade para algas, macrófitas, microcrustáceos e peixes. A venda controlada de antibióticos surge como uma alternativa imediata que pode reduzir esses impactos. No entanto, são necessários estudos de monitoramento dessas substâncias nos ambientes aquáticos, ensaios de toxicidade que identifiquem seus possíveis efeitos na biota aquática, além da busca por sistemas de tratamento de efluentes domésticos e hospitalares que visem a eliminação desses fármacos.

PALAVRAS-CHAVE: Fármacos. Bactérias resistentes. Contaminação.

Abstract

Indiscriminate use of antibiotics in human and veterinary medicine has caused frequent contamination of aquatic environments. The aim of this study was to conduct a literature review identifying the possible routes of antibiotics in aquatic environments and to determine the possible negative effects of these pharmaceuticals on aquatic ecosystems. The methodology used was the search for scientific articles, dissertations and books in Google Scholar and Science Direct website. Negative impacts were identified related to contamination of the antibiotic as the emergence of resistant bacteria, toxicity to algae, macrophytes, microcrustaceans and fishes. The controlled sale of antibiotics emerges as an immediate alternative that can reduce these impacts. However, studies are needed to monitor these substances in aquatic environments, toxicity tests to identify their possible effects on aquatic biota, as well as search for treatment of domestic and hospital waste systems that aim to eliminate these drugs.

KEY WORDS: Pharmaceuticals. Resistant bacteria. Contamination.

Resumen

El uso indiscriminado de antibióticos en la medicina humana y veterinaria ha causado la contaminación frecuente de los medios acuáticos. El objetivo de este estudio fue realizar una revisión de la literatura identificar las posibles rutas de antibióticos en los ambientes acuáticos y para determinar los posibles efectos negativos de estos fármacos en los ecosistemas acuáticos. La metodología utilizada fue la búsqueda de artículos científicos, tesis y libros en Google Scholar y Science Direct. Se identificaron muchos impactos negativos relacionados con la contaminación del antibiótico como la aparición de bacterias resistentes, toxicidad para las algas, macrófitos, microcrustáceos y peces. La venta controlada de antibióticos surge como una alternativa inmediata que puede reducir estos impactos. Sin embargo, se necesitan estudios para monitorear estas sustancias en los ambientes, ensayos de toxicidad acuática para identificar sus posibles efectos sobre la biota acuática, así como la búsqueda de sistemas de tratamiento de residuos domésticos y hospitalarios que tienen como objetivo eliminar estos fármacos.

PALABRAS CLAVE: Fármacos. Bacterias resistentes. Contaminación.

1 Introdução

A expansão crescente dos centros urbanos e industriais tem causado progressiva degradação da qualidade dos recursos hídricos devido ao aumento da contaminação dos ambientes aquáticos por substâncias conhecidas como contaminantes emergentes (AMÉRICO, MINILLO e CARVALHO, 2012). De acordo com a agência de proteção ambiental dos Estados Unidos (US EPA - United States Environmental Protection Agency), contaminantes emergentes ou micropoluentes, são compostos químicos recentes que não possuem uma regulamentação própria (NOSSOL, 2015).

Dentre os poluentes emergentes cada vez mais presentes nos ambientes aquáticos, os fármacos recebem mais atenção em razão de sua capacidade de persistência no ambiente e dos possíveis prejuízos que podem causar aos seres humanos e a biota (GHISELLI e JARDIM, 2007).

Os antibióticos pertencem a uma classe de fármacos mais comumente usados, pois são amplamente prescritos para uso terapêutico e profilático contra infecções microbianas (TORRES et al., 2012). Essa classe de fármaco é amplamente utilizada em seres humanos, animais e plantas. Nos seres humanos são usados para tratamento de doenças enquanto que nos animais, além das doenças eles são usados para estimular o seu crescimento e produção (CHOI et al., 2006).

Estudos realizados na Europa, Coreia, Austrália, Estados Unidos e no Brasil demonstram a crescente preocupação com os impactos desses fármacos no ambiente, especialmente por não existir um parâmetro que estabeleça os limites aceitáveis dessas substâncias no ambiente aquático (OSENKA, 2004; COSTANZO, MURBY e BATES, 2005; HERNÁNDEZ et al., 2007; CHOI et al., 2007; FILHO et al., 2007).

Foi observado em diversos estudos que os resíduos fármacos tem um impacto negativo no meio aquático (OSENKA, 2004; FILHO et al., 2007). Todos os anos várias toneladas de medicamentos são fabricados e acabam permanecendo no ambiente na ordem de $\mu\text{g/L}$ ou ng/L . Mesmo com essa baixa concentração, esses compostos podem causar desequilíbrio ambiental (BILA e DEZOTTI, 2003).

Alguns estudos utilizam dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) ou da Organização das Nações Unidas para a Agricultura e a Alimentação (Food and Agriculture Organization of the United Nations – FAO) para tentarem estabelecer o que seria um limite aceitável para os fármacos que não cause prejuízos aos ecossistemas aquáticos.

No Brasil, na tentativa de reduzir a utilização de antibióticos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em sua resolução RDC 44 de 26 de outubro de 2010, estabeleceu a venda controlada de antibióticos com retenção e prazo de validade nas receitas.

A classe dos antibióticos é a que desperta maior preocupação, pois mesmo uma baixa concentração de um determinado antibiótico por longos períodos podem induzir o surgimento de bactérias resistentes (HERNÁNDEZ e et al., 2007). As bactérias resistentes aos antibióticos não só representam um problema por se tornarem resistentes e não responderem a medicação, como também pela capacidade que apresentam de trocar material genético com outras bactérias, tornando-as resistentes também (BOWER e DAESCHEL, 1999).

Segundo levantamento divulgado pela agência de controle de doenças americana, o Center for Diseases Control (CDC), aproximadamente 70% das bacterianas patogênicas adquiridas em hospitais americanos são resistentes a pelo menos um antibiótico (OSENKA, 2004).

Os efluentes dos hospitais em geral não recebem o tratamento adequado para eliminar os antibióticos. No Brasil, a situação é ainda mais complicada. Além de não termos um programa específico de monitoramento nas Estações de Tratamento de Esgoto (ETEs) e, portanto não conseguimos fazer uma avaliação exata da concentração desses fármacos que são liberadas no meio ambiente, os sistemas de tratamento empregados nas ETEs não apresentam garantias de que os fármacos serão totalmente ou parcialmente eliminados.

Assim, o uso indiscriminado de antibióticos é preocupante, pois além da falta de sistemas específicos de tratamento de água e esgoto que removam esses contaminantes, seus efeitos na biota aquática e saúde humana são pouco conhecidos.

2 Objetivo

O objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão de literatura identificando as possíveis rotas dos antibióticos nos ambientes aquáticos e determinar os possíveis impactos negativos desses fármacos nos ecossistemas aquáticos.

3 Metodologia

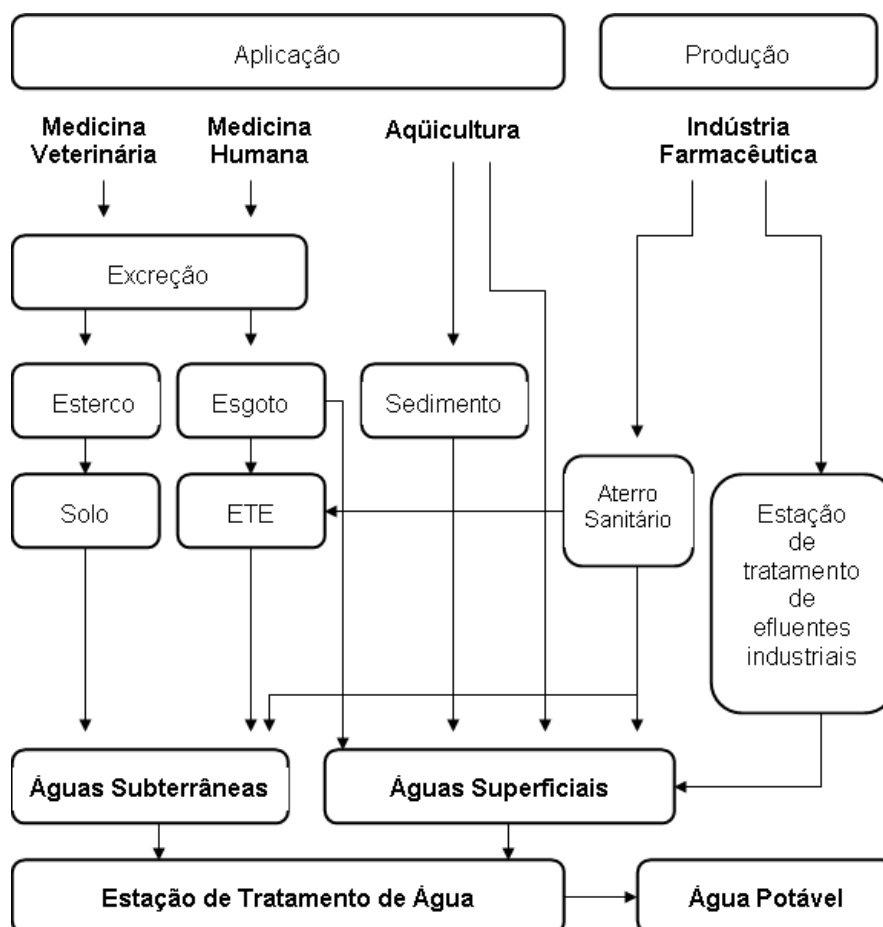
A metodologia utilizada para realizar a revisão de literatura foi à busca de artigos científicos, dissertações e livros nos sites Google Acadêmico e Science Direct.

4 Revisão bibliográfica

4.1 Rotas dos fármacos no ambiente

Existem vários caminhos possíveis para os fármacos em geral, incluído os antibióticos, atingirem o ambiente aquático. Por exemplo, por meio dos efluentes tratados, do lodo residual das ETEs utilizados como fertilizantes por agricultores, do despejo de esgoto diretamente nos leitos dos rios e mares, pelo descarte incorreto de medicamentos, pela pulverização nas plantações ou pela excreção dos animais, cujos resíduos também são muitas vezes utilizados como fertilizantes naturais. Outro caminho comum para os fármacos chegarem ao ambiente são as estações de tratamento de esgoto da indústria farmacêutica, que apesar de realizarem o tratamento de seus efluentes, os mesmos não são totalmente eficazes para eliminar os fármacos da água (BILA e DEZOTTI, 2003). Na Figura 1 são identificadas as possíveis rotas dos fármacos no ambiente.

Figura 1: Fluxograma com as possíveis rotas dos fármacos e seus resíduos no ambiente



Fonte: (BILA; DEZOTTI, 2003).

Segundo o Atlas de Saneamento, no Brasil apenas 29% das cidades possuem esgoto sanitário adequado com coleta e tratamento (IBGE, 2011). Com isso a contaminação do meio aquático é facilitada, o que podem causar doenças relacionadas à veiculação hídrica. Além disso, estes 29% possuem diferentes técnicas de tratamento e conseqüente liberação desses efluentes no meio ambiente. Tais métodos divergem quanto sua eficiência na remoção dos antibióticos (FILHO et al, 2007).

A contínua descarga de águas residuais tratadas de forma inadequada no meio ambiente aquático pode trazer conseqüências ecológicas imprevisíveis, uma vez que esses compostos quando na natureza podem interagir de diversas formas, causando danos ao meio ambiente (LI, 2014). Os antibióticos também podem ser absorvidos pelo sedimento e serem liberados para a fase aquosa novamente, quando as condições ambientais forem alteradas (CHEN et al., 2015).

4.2 Possíveis impactos dos antibióticos nos ambientes aquáticos

De modo geral, as concentrações ambientais de antibióticos são relativamente baixas (ng/L ou µg/L), sendo consideradas insuficientes para ocasionar efeitos tóxicos agudos (imediatos) aos

organismos expostos. Contudo, pouco se sabe sobre o efeito crônico (em longo prazo) da exposição a baixas concentrações desses resíduos a longo prazo, qual o efeito em espécies que não são estudadas e qual o impacto ambiental proveniente dos produtos de degradação desses antibióticos (GASTALHO et al., 2014).

Essa classe de fármacos tem diferentes efeitos sobre o meio ambiente, sendo um deles a contribuição para o surgimento de bactérias resistentes, assunto que tem sido amplamente discutido (BILA e DEZOTTI, 2003). Os resíduos de antibióticos no meio ambiente impõem pressões seletivas nas populações de bactérias, no qual resulta o predomínio de bactérias resistentes mesmo em baixas concentrações (HOA et al., 2011).

Estudos sobre os efeitos causados ao meio ambiente com o uso de antibióticos na aquicultura foram desenvolvidos por vários pesquisadores. Um desses efeitos é o desenvolvimento de uma população de bactérias resistentes em sedimentos marinhos (BILA e DEZOTTI, 2003).

Em pesquisa realizada na Alemanha, detectaram-se antibióticos e outros fármacos nas ETES e em águas superficiais (MULROY, 2001). Em estudo semelhante nos Estados Unidos também foram detectados antibióticos, tais como oxitetraciclina, clorotetraciclina, sulfadimetoxina, sulfametazina, roxitromicina, ciprofloxacina, lincomicina, trimetoprim e tilosina em ambientes aquáticos (KOLPIN, 2002).

Segundo Kümmerer (2009), substâncias que não são ou são apenas parcialmente eliminadas nas ETES chegarão à água de superfície onde poderão afetar organismos de diferentes níveis tróficos. Em um modelo de sistema aquático usando água doce sintética, bactérias nitrificantes foram significativamente afetadas por um antibiótico da aquicultura (KÜMMERER, 2009).

Bactérias resistentes, ao chegarem no ambiente aquático podem fazer trocas genéticas com outros tipos de bactérias que nunca tiveram contato direto com os antibióticos, criando resistência aos mesmos (COSTANZO, MURBY e BATES., 2005).

Tais bactérias se tornam resistentes a tratamentos efetuados com grupos de antibióticos que causaram a contaminação, criando um problema para a comunidade médica que não pode utilizar os antibióticos que antes eram eficientes no tratamento contra essas bactérias resistentes (OSEGA, 2004).

A sensibilidade de algas à antibióticos também pode ser afetada pela presença desses contaminantes nos ambientes aquáticos. Em teste de toxicidade com algas *Selenastrum capricornutum* verificou-se que duas a três ordens de magnitude menos sensíveis para a maioria dos antibióticos do que a microalga *Microcystis aeruginosa* (KÜMMERER, 2009). O crescimento da microalga *Microcystis aeruginosa* foi inibido em concentrações menores do que 0,1 mg/L (HALLING-SORENSEN, 2000).

Esses resultados indicaram um efeito potencialmente adverso dos antibióticos em algas e, portanto não podem ser desconsiderados. Como as algas são a base da cadeia alimentar, mesmo uma leve diminuição delas pode afetar o equilíbrio no sistema aquático (KÜMMERER, 2009).

Pleiter (2013) analisou toxicidades combinadas e individuais dos seguintes antibióticos: amoxicilina, eritromicina, levofloxacina, tetraciclina e norfloxacina. Para a análise utilizou dois organismos representativos do ambiente aquático: a cianobactéria *Anabaena* CPB4337 como

um organismo alvo e a alga verde *Pseudokirchneriella subcapitata* como um organismo não alvo. A cianobactéria foi mais sensível do que a alga verde ao efeito tóxico dos antibióticos. Eritromicina foi altamente tóxico para ambos organismos; tetraciclina foi mais tóxico para a alga verde, enquanto que as quinolonas levofloxacina e norfloxacina foi mais tóxica a cianobactéria do que a alga verde. A amoxicilina também apresentou toxicidade a cianobactéria, mas não mostrou toxicidade a alga verde. As interações toxicológicas de antibióticos em toda variedade de níveis de efeito quer na mistura binária ou de multicomponentes foi analisada usando o método Combinação Index (CI). Em ambos os casos, o sinergismo claramente predominou para ambos, alga verde e cianobactérias. Pleiter (2013) concluiu que a mistura dos antibióticos nas concentrações testadas, em combinações específicas, podem representar um risco ecológico para ecossistemas aquáticos.

Robinson, Belden e Lydy (2005) executaram testes de toxicidade com sete antibióticos: fluoroquinolona (ciprofloxacina, lomefloxacina, ofloxacina, levofloxacina, clinafloxacina, enrofloxacina) e flumequina em cinco organismos aquáticos. No geral os valores de toxicidade variaram de 7,9 a 23 000 µg/L. A cianobactéria *Microcystis aeruginosa* foi o organismo mais sensível (5-d de crescimento e reprodução, concentração efetiva [CE50] variando de 7,9 a 1960 µg/L e uma média de 49 µg/L), seguido pela macrófita *Lemna minor* (CE50 variando de 53 a 2470 µg/L com uma média de 106 µg/L) e a alga verde *Pseudokirchneriella subcapitata* (valores de CE50 variando de 1 100 a 22 700 µg/L com uma média de 7 400 µg/L).

Ensaio com o microcrustáceo *Daphnia magna* (48-h de sobrevivência) e *Pimephales promelas* (7-d sobrevivência na fase da vida) mostrou toxicidade limitada com efeito não observado em concentrações próximas de 10 mg/L. Uma concentração ambiental estimada de 1 µg/L foi escolhida com base em concentrações medidas no meio ambiente previamente relatada na água superficial. Nesta concentração, apenas a *M. aeruginosa* pode estar em risco nas águas superficiais. No entanto, a toxicidade seletiva desses compostos pode ter implicações para a estrutura da comunidade aquática e conseqüentemente para todo meio ambiente (ROBINSON; BELDEN e LYDY, 2005).

Ensaio com o peixe *Gambusia holbrooki* foram realizados a fim de se avaliar os potenciais efeitos ecotoxicológicos do antibiótico tetraciclina em peixe. Foi realizada uma exposição aguda (96 h) dos peixes as concentrações de 5,0; 50,0 e 500,0 ng/L e pode-se verificar que ocorreu uma relação causa-efeito entre as concentrações de tetraciclina testadas e as alterações histológicas observadas nas brânquias, assim como as alterações enzimáticas no fígado dos animais (GOMES, 2013). Os resultados obtidos pelo autor sugerem uma relação causa-efeito entre a concentração de tetraciclina usada e as alterações histológicas nas brânquias e a atividade enzimática alterada, nomeadamente nas enzimas catalase no fígado e glutathione-S-Transferases nas brânquias, sugerindo assim que este composto tem uma atividade pro-oxidante.

Oliveira (2014) avaliou a toxicidade aguda da sulfametazina para duas espécies de invertebrados aquáticos (*Daphnia similis* e *Artemia salina*) e para o peixe *Piractus mesopotamicus* (pacu). Foram determinados os valores de concentração efetiva média (CE50-48h), relacionada à imobilidade dos microcrustáceos equivalente a 77,5 e >1000 mg/L para *D. similis* e *A. salina*,

respectivamente. Para os peixes *P. mesopotamicus* não houve efeito letal, portanto os valores de CL50 para estes organismos estão acima de 600 mg/L. Esses valores portanto auxiliam o estabelecimento de concentrações máximas permissíveis de sulfametazina nos corpos de água.

5 Conclusão

Conclui-se que o uso indiscriminado de antibióticos pode causar impactos negativos nos ambientes aquáticos como resistência de bactérias, toxicidade para organismos aquáticos de diferentes níveis tróficos e consequente danos a saúde humana. A venda controlada de antibióticos surge como uma alternativa imediata que pode reduzir esses impactos. No entanto, são necessários estudos de monitoramento dessas substâncias nos ambientes aquáticos, ensaios de toxicidade que identifiquem seus possíveis efeitos na biota aquática, além da busca por sistemas de tratamento de efluentes domésticos e hospitalares que visem a eliminação desses fármacos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMÉRICO, J. H. P.; MINILLO, A.; CARVALHO, S. L. Detecção do analgésico paracetamol no Córrego da Onça, Três Lagoas – MS. **Fórum Ambiental da Alta Paulista**, v.8, n.12, p.38-47, 2012.

BILA, Daniele Maia; DEZOTTI, Márcia. Fármacos no Meio Ambiente. **Química Nova**, v.26, n.4, p.523-530, 2003.

BRASIL. Resolução RDC n. 44 de 26 de outubro de 2010 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição médica, isoladas ou em associação e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 28 de out. 2010.

BOWER, C. K., e DAESCHEL, M. A. Resistance responses of microorganisms in food environments. **International journal of food microbiology**, v..50.1, p.33-44., 2001.

CHEN, Hui et al. Antibiotics in the coastal environment of the Hailing Bay region, South China Sea: Spatial distribution, source analysis and ecological risks. **Marine Pollution Bulletin**, v.95, p.365-373, 2015.

CHOI, K-J et al. Determination of antibiotic compounds in water by on-line SPE-LC/MSD. **Chemosphere**, v. 66, p. 997-984, 2007.

COSTANZO, S.D.; MURBY, J.; BATES, J. Ecosystem response to antibiotics entering the aquatic environment. **Marine Pollution Bulletin**, v.51, p. 218 – 223, 2005.

FILHO, R.W.R., et al. Farmacos, ETes e corpos hídricos. **Revista ambiente e água – An Interdisciplinary Journal of Applied Science**, v2, n.3, 2007.

GASTALHO, S. et al. Uso de antibióticos em aquacultura e resistência bacteriana: Impacto em saúde pública. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, v.3, n.1, p. 29-45, 2014.

GHISELLI, G. ; JARDIM, W. Interferentes endócrinos no Ambiente. **Química Nova**, v. 30, n. 3, p. 695-706, 2007.

GOMES, Rita Manuel Araújo Guimarães. Efeitos da tetraciclina em *Gambusia holbrooki*: enzimas antioxidantes e alterações hispatológicas. **Universidade Fernando Pessoa: Faculdade de Ciências da Saúde**. Porto, 2013.

HALLING-SØRENSEN, B. Algal toxicity of antibacterial agents used in intensive farming. **Chemosphere**, v.40, p.731-739, 2000.

HERNÁNDEZ, F et al. Antibiotic residue determination in environmental waters by LC-MS. **Trends in Analytical Chemistry**, v.26, 2007.

HERNÁNDEZ, M et al. Analysis of antibiotics in biological samples by capillary electrophoresis. **Trends in Analytical Chemistry**, v.22, 2003.

HOA et al. Antibiotic contamination and occurrence of antibiotic-resistant bacteria in aquatic environments of northern Vietnam. **Science of The Total Environment**, v.409, p.2894-2901, 2011.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. **Atlas do saneamento**. Rio de Janeiro, IBGE, 2011.

KÜMMERER, Klaus. Antibiotics in the aquatic environment – A review – Part I. **Chemosphere**, v.75, p.417-434, 2009.

KOLPIN, D. W. et al. Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. Streams, 1999-2000: a national reconnaissance. **Environmental Science & Technology**, v.36, n.6, p.1202-1211, 2002.

LI, W.C. Occurrence, sources, and fate of pharmaceuticals in aquatic environment and soil. **Environmental Pollution**, v.187, p.193-201, 2014.

MULROY, A. Monitoring and analysis of water and wastes. **Water Environmental & Technology**, v.13, n. 2, p. 32-36, 2001.

NOSSOL, A.B.S. Preparo, Caracterização E Aplicação de Nanocompósitos TiO₂/C Na Degradação De Poluentes Emergentes Por Fotocatálise Heterogênea. Curitiba. Universidade Federal do Paraná. 2015. 108 f. Dissertação (Mestrado em química). Curitiba, 2015.

OLIVEIRA, E. A. et al. Avaliação da toxicidade da sulfametazina em organismos aquáticos. **Congresso Interinstitucional de Iniciação Científica**. Campinas, 2014.

OSENGA, Wynnae. Antibiotics in the Environment. Case Study Paper, University of Washington, 2004.

PLEITER, M. G. et al. Toxicity of five antibiotics and their mixtures towards photosynthetic aquatic organisms: Implications for environmental risk assessment. **Water Research**, v.47, p.2050-2064, 2013.

ROBINSON, A. A.; BELDEN, J. B.; LYDY, M. J. Toxicity of fluoroquinolone antibiotics to aquatic organisms. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v.24, p.423-430, 2005.

TORRES et al. Optimization methodology for detection of antimicrobial ciprofloxacin by HPLC-FLD. **International Journal of Engineering Reserach and Development**, v.4, n.2, p.59-62, 2012.