

IMPACTOS AMBIENTAIS E TOXICOLÓGICOS PELA CONTAMINAÇÃO DE FÁRMACOS PRINCIPALMENTE ANTIBIÓTICOS EM AMBIENTES AQUÁTICOS: REVISÃO DA LITERATURA

ENVIRONMENTAL AND TOXICOLOGICAL IMPACTS BY THE CONTAMINATION OF DRUGS MAINLY ANTIBIOTICS IN AQUATIC ENVIRONMENTS: LITERATURE REVIEW

Valberto Barbosa de Oliveira¹
Maria Eduarda Araújo de Andrade Lemos Donato²
Camilly Galvão da Silva Lima³
Ellen Costa de Freitas⁴
Isabella Ronze Felipe dos Santos⁵
Thaís Perez Leal⁶
Sérgio Mendonça de Almeida⁷

RESUMO: Entre as principais causas de poluição dos recursos hídricos estão compostos químicos produzidos pelo ser humano, dentre eles, os fármacos. Os fármacos diferem de outros poluentes químicos, devido ao seu potencial de impacto na fisiologia da biota. Podem afetar os organismos aquáticos, que não são o alvo de sua utilização, sendo susceptíveis de provocar efeitos crônicos, além de interações aditivas ou sinérgicas, com outros compostos. A contaminação por antibióticos ocorre após o seu uso, onde parte significativa do fármaco original e seus metabólitos são eliminados pelo organismo através da urina e das fezes humanas e de animais, chegando às estações de tratamento de esgotos e seus efluentes, por meio do esgoto doméstico, e de hospitais. O objetivo da presente pesquisa foi relatar os efeitos nocivos que a liberação de fármacos causa no meio ambiente, levando em consideração os antibióticos. Fornecendo uma análise das publicações sobre a toxicologia ambiental diante da poluição por resíduos farmacêuticos em ambientes aquáticos. No geral, os fármacos, tem de baixa taxa de biodegradabilidade e persistem por um bom tempo nos ambientes aquáticos. A maioria dos estudos realizados sobre a ecotoxicidade dos fármacos em ambientes aquáticos mostra que boa parte desses compostos químicos é bastante tóxica para a biota local como peixes e algas. Antibióticos, dependendo da concentração ou tempo de exposição, não se mostram ser letais aos organismos, mais a repetitiva e duradora permanência desses fármacos diante da sua exposição podem gerar efeitos crônicos. Outra importante preocupação da presença dos antimicrobianos nesses ambientes é a resistência bacteriana, podendo gerar a ineficácia de tratamentos farmacológicos em seres humanos e no uso veterinário.

838

Palavras-chave: Toxicologia ambiental. Medicamentos. Bioacumulação. Biomagnificação.

¹Mestre em Desenvolvimento de Processos Ambientais, Centro Universitário UNIESP. 5809-303 Cabedelo-PB, Brasil.

²Mestre em Desenvolvimento de Processos Ambientais, Universidade Católica de Pernambuco – UNICAP. 50.050-900 Recife-PE, Brasil.

³Discente do Curso de Graduação em Farmácia pelo Centro Universitário UNIESP. 5809-303 Cabedelo-PB, Brasil.

⁴Discente do Curso de Graduação em Farmácia pelo Centro Universitário UNIESP. 5809-303 Cabedelo-PB, Brasil.

⁵Discente do Curso de Graduação em Farmácia pelo Centro Universitário UNIESP. 5809-303 Cabedelo-PB, Brasil.

⁶Discente do Curso de Graduação em Farmácia pelo Centro Universitário UNIESP. 5809-303 Cabedelo-PB, Brasil.

⁷Doutor em Sistemática, Taxonomia Animal e Biodiversidade e Professor Titular da Universidade Católica de Pernambuco – UNICAP. 50.050-900 Recife-PE, Brasil.

ABSTRACT: Among the main causes of pollution of water resources are chemical compounds produced by human beings, including pharmaceuticals. Drugs differ from other chemical pollutants due to their potential impact on biota physiology. They may affect aquatic organisms, which are not the target of their use, being likely to cause chronic effects, in addition to additive or synergistic interactions with other compounds. Contamination by antibiotics occurs after their use, where a significant part of the original drug and its metabolites are eliminated by the body through urine and human and animal feces, reaching sewage treatment plants and their effluents through domestic sewage, and hospitals. The objective of this research was to report the harmful effects that the release of drugs causes in the environment, taking into account antibiotics. Providing an analysis of publications on the environmental toxicology of pharmaceutical waste pollution in aquatic environments. In general, the drugs have a low rate of biodegradability and persist for a long time in aquatic environments. Most studies carried out on the ecotoxicity of drugs in aquatic environments show that most of these chemical compounds are quite toxic to local biota such as fish and algae. Antibiotics, depending on the concentration or time of exposure, are not shown to be lethal to organisms, but the repetitive and lasting effect of these drugs on exposure can generate chronic effects. Another important concern about the presence of antimicrobials in these environments is bacterial resistance, which can lead to ineffective pharmacological treatments in humans and in veterinary use.

Keywords: Environmental toxicology. Medicines. Bioaccumulation. Biomagnification.

1. INTRODUÇÃO

As principais vias de contaminação de fármacos ao meio ambiente ocorrem do seu uso intencional, em que são eliminados por excreção após o consumo oral, injeção ou infusão; da remoção de medicação de uso tópico durante o banho; e o descarte de medicamentos vencidos, ou não mais desejados, no esgoto ou no lixo (Carvalho et al., 2009).

O descarte de medicamentos expirados é uma preocupação considerável para a saúde pública, pois podem ser classificados como resíduos tóxicos de acordo com sua composição química. Dependendo da toxicidade, podem provocar menor ou maior efeito resultante da contaminação ambiental, por esse motivo não podem ter a mesma destinação final de resíduos comuns (Vaz; Freitas; Cirqueira, 2011). Os resíduos de medicamentos, que chegam ao ambiente aquático, apresentam elevada capacidade de alterar as funções normais do sistema endócrino da fauna e do ser humano, podendo afetar diretamente os processos reprodutivos das espécies, por esse motivo, esses xenobiontes apresentam grande destaque e relevância nos estudos referentes aos micropoluentes (Aquino et al., 2013).

O Brasil apresenta valores alarmantes em relação a esse componente: em 2017, o país coletou 74% dos esgotos gerados e tratou somente 46%, o que totaliza 4,2 bilhões de m³ de esgoto doméstico não tratado sendo descartados nos diferentes mananciais (Brasil, 2019). Dentre os fármacos mais utilizados, destacam-se os antibióticos. A Organização Mundial da Saúde (OMS) alertou que no ano de 2016 a população brasileira consumiu 22,75 doses diárias de antibióticos para cada mil habitantes (WHO, 2018).

Os antibióticos são um grupo de fármacos que causam preocupação entre os ambientalistas. Esta é a maior categoria de fármacos fornecida pela medicina humana e veterinária, com propósitos terapêuticos, ou como promotores de crescimento. O aumento do consumo de antibióticos gera, por consequência, maior descarte no meio ambiente, fazendo com que ocorra seleção de bactérias mais resistentes nas águas contaminadas, além do efeito tóxico a demais organismos aquáticos (Zapparoli; Camara; Beck, 2011). Isso também pode ocorrer nas estações de tratamento de esgoto, nos corpos receptores, ou ambientes onde os antibióticos forem lançados, por exemplo, lagos de criação de peixes ou na agricultura (Souza; Falqueto, 2015; Shwant; Kohnen; Jansen, 2002).

O objetivo da presente pesquisa foi realizar uma revisão na literatura compendiar os efeitos nocivos que a liberação de fármacos causa no meio ambiente, levando em consideração os antibióticos, através da análise das publicações sobre a toxicologia ambiental diante da poluição por resíduos farmacêuticos em ambientes aquáticos.

1.1 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo bibliográfico exploratório, que segundo Gil (2002), são estudos com pouca familiaridade. A realização desse trabalho empreendeu-se por pesquisas publicadas até 2023, em artigos presentes em sites científicos como Scielo e Medline. As buscas basearam-se utilizando os descritores: poluição ambiental por antibióticos, bioacumulação e biomagnificação de fármacos, e toxicologia ambiental, onde foi encontrada uma quantidade restrita de publicações.

840

1.2 revisão bibliográfica

2. Fármacos

Os fármacos incluem todas as drogas, de uso humano e veterinário, consumidas, com ou sem a indicação médica. Nas últimas décadas houve um aumento significativo no consumo de fármacos mundialmente, inclusive no Brasil. Entre os medicamentos mais vendidos estão os analgésicos, antitérmicos e aqueles de uso contínuo como os reguladores lipídicos, anticoncepcionais e antidepressivos. O mercado farmacêutico tem se expandido mundialmente, tanto em quantidade quanto em variedade de novos princípios ativos (Montagner; Vidal; Acayaba, 2017).

O descarte inadequado de resíduos farmacêuticos, especialmente no lixo comum ou na rede de esgoto, pode vir a contaminar o solo, as águas superficiais e subterrâneas. Além disso, as substâncias químicas presentes nos fármacos podem transformar-se em outras substâncias tóxicas, através de interações com fatores ambientais, tais como: umidade, luz e temperatura, afetando o equilíbrio do meio ambiente (Pinto et al., 2014).

2.1 Fontes de emissão de fármacos para o ambiente

Os fármacos podem ser aportados no meio ambiente através de excreção depois de metabolizados pelos seres vivos ou por esgoto domésticos, lançados em redes de esgotos, compondo uma mistura da composição original em conjunto com metabólitos (Heberer, 2002). Outra forma dessas substâncias chegarem ao meio ambiente é através do descarte inadequado de medicamentos não utilizados, ou vencidos, em lixo comum ou esgoto, podendo os compostos bioativos das substâncias atingirem águas superficiais e subterrâneas (Mcneff et al., 2015). Desta forma, o mapeamento mais preciso do destino desses poluentes no ambiente ainda é um desafio a ser superado (ONG et al., 2018).

Ainda existem outras fontes, tais como a utilização de medicamentos em criações de animais, quando as excretas contendo o metabólito e/ou o medicamento inalterado, é utilizada como fertilizante, expondo também o solo e as águas superficiais e subterrâneas aos resíduos de fármacos presentes (Mcneff et al., 2015).

Efluentes industriais e hospitalares, sem o devido tratamento, constituem outra fonte importante, porém, pontual. Os hospitais concentram a utilização de um grande número de medicamentos, alguns de uso restrito a esses estabelecimentos. Diversos estudos têm detectado a presença de fármacos nos efluentes liberados por instituições (Kummerer, 2008; Boxall et al., 2012).

2.2 Destino dos fármacos no ambiente

Fármacos já foram detectados em solos, sedimentos e águas subterrâneas. Os principais processos envolvidos na movimentação dessas substâncias, entre os diversos compartimentos, incluem a adsorção, migração e degradação. As substâncias químicas inseridas na superfície do solo podem se transferir para as camadas inferiores, e depois para as zonas saturadas e não saturadas. O destino dos fármacos durante este movimento é influenciado, principalmente, pelas suas propriedades físico-químicas (estrutura molecular, solubilidade em água e hidrofobicidade) e por fatores ambientais. As substâncias com maior capacidade de sorção geralmente apresentam

menor mobilidade no solo, porém, aqueles com menor capacidade são mais propensos a alcançar as águas subterrâneas (Sui et al., 2015).

Diversos estudos identificaram a presença de fármacos em cultivares para consumo humano. A crescente demanda por irrigação em regiões com estresse hídrico e o aumento previsto na aplicação de lodo de esgoto para adubação, podem estar ligados ao aumento significativo das cargas farmacêuticas no solo. A ameaça representada pelos produtos farmacêuticos absorvidos pelas culturas pode, portanto, ser mais preocupante no futuro do que em função dos níveis de exposição atuais (Carter et al., 2014).

2.3 A contaminação dos recursos hídricos pelos fármacos

Uma das principais causas de poluição dos recursos hídricos são os xenobiontes e, dentre elas, os fármacos. Estes compostos são inseridos no ambiente, principalmente no compartimento aquático, pelas excretas de animais, de pacientes domiciliares ou hospitalares, persistindo no meio inclusive após a passagem pela Estação de Tratamento de Esgoto (Bottoni, Caroli, & Caracciolo, 2010). Assim, as águas residuais urbanas, parecem ser a via de emissão dominante para produtos farmacêuticos em todo o mundo, embora as emissões da produção industrial, hospitais, agricultura e aquicultura também sejam importantes. Os produtos farmacêuticos ou seus produtos de transformação já foram detectados no ambiente de 71 países abrangendo todos os continentes, constituindo-se num desafio global que exige abordagens multisetoriais para prevenir, reduzir e gerenciar sua inserção e presença no meio ambiente (Beek et al, 2016).

842

Os fármacos diferem de outros poluentes químicos porque geralmente modificam a fisiologia em seres humanos e fauna. Afetam os organismos aquáticos, que não são o alvo de sua utilização, devido à liberação da fração não metabolizada e de seus metabólitos no meio ambiente, sendo susceptíveis de provocar efeitos crônicos, além de efeitos aditivos ou sinérgicos resultantes de interações dessas substâncias (Arnold et al., 2014).

Excretas contendo fármacos, seus metabólitos ou produtos de transformação, que são inseridos no ambiente pelos pacientes nos hospitais e residências e pelos animais, principalmente em áreas de atividade agropecuária. No Brasil, o problema é agravado porque a maioria dos serviços de saúde não realiza tratamento prévio em seus efluentes, lançando os despejos na rede de esgotos. Por outro lado, o país concentra os maiores rebanhos de animais destinados ao abate que utilizam fármacos regularmente (Silva, 2016).

Os fármacos detectados com mais frequência em ambientes aquáticos são classificados como hormônios sintéticos (9%), reguladores lipídicos (12%), antibióticos (15%) e anti-

inflamatórios não esteroides (16%); somados perfazem 52% dos 134 artigos publicados entre 1997 e 2009 sobre a ocorrência de fármacos em ambientes aquáticos. (Santos et al., 2010).

Estudos experimentais têm demonstrado que muitos destes fármacos apresentam um tempo de degradação superior a 100 dias, alguns podendo persistir por anos. Além disso, eles não são sensíveis aos processos de degradação naturais no ambiente aquático e no solo, e a ineficácia dos atuais métodos utilizados de tratamento de efluentes domésticos e hospitalares fará com que os estudos do risco ambiental destes medicamentos sejam cada vez mais necessários (Kummerer et al., 2016; Lutterbeck et al., 2016; Yin et al., 2010; Zhang et al., 2013).

3. Toxicidade de fármacos presentes no ambiente

A exposição permanente aos contaminantes emergentes, que ocorrem em concentrações extremamente baixas, principalmente em ecossistemas aquáticos, torna ainda mais complexa a análise de avaliação de risco, seja considerando a preservação da vida aquática, dessedentação de animais, recreação ou a saúde humana (Montangner et. al., 2017).

Ao contrário do observado em relação a outros poluentes, os medicamentos contaminam o ambiente, predominantemente, de forma crônica, pois, apesar de serem inseridos em quantidades geralmente reduzidas, são lançados no ambiente continuamente, podendo resultar em acumulação. A exposição prolongada a estas substâncias pode produzir efeitos tóxicos sobre os organismos presentes no ecossistema (Boxall et al., 2012). Assim, a grande preocupação em relação a esses contaminantes não é sua toxicidade aguda, mas sim sua toxicidade crônica, e sua forte presença nesse ambiente (Virikutyte et al., 2010).

Testes de toxicidade aguda e crônica são amplamente utilizados para avaliar os efeitos de substâncias sobre os organismos no ambiente aquático (Costa et al., 2008; Ferrari et al., 2003; Isidori et al., 2005). Os testes de toxicidade aguda são utilizados para medir os efeitos de agentes tóxicos sobre espécies aquáticas durante um curto período de tempo em relação ao período de vida do organismo-teste e permitem a determinação de valores de concentração efetiva média (CE₅₀) e concentração letal média (CL₅₀). Já, os testes de toxicidade crônica são realizados para medir os efeitos de substâncias químicas em espécies aquáticas por um período que pode abranger parte do ciclo de vida do organismo teste ou todo esse ciclo, e os seus resultados são geralmente expressos como concentração de efeito não observado (CENO) ou concentração de efeito observado (CEO), mas também como CE₅₀ (Costa et al., 2008).

A exposição crônica às concentrações baixas de certas classes de fármacos existentes no meio ambiente, como os antineoplásicos, hormônios, antidepressores, antibióticos, analgésicos,

anti-inflamatórios, antipiréticos e reguladores lipídicos, podem originar efeitos muito adversos na saúde humana, tais como: lesão celular, desregulação endócrina, infertilidade, alteração comportamental, resistência aos antibióticos e alteração da pressão arterial, entre outros (Gaffney et al., 2014).

3.1 Antibióticos

Os antibióticos são substâncias pouco biodegradáveis e muito persistentes. Após o seu uso, parte significativa do fármaco original e seus metabólitos são eliminados pelo organismo através da urina e das fezes humanas e de animais, chegando às estações de tratamento de esgotos (ETEs) e seus efluentes, por meio do esgoto doméstico, mas principalmente de hospitais (Zapparoli; Camara; Beck, 2011).

Essa classe de antimicrobianos tem seu uso na promoção de crescimento na produção de gado, na produção avícola e são bastante usados como aditivos de alimento de peixe na aquicultura e criação de porcos. Por isso, podem contaminar o solo, águas de subsolo e superficiais. Por causa do uso na cultura de peixes, alguns antibióticos como o cloranfenicol e o oxitetraciclina são encontrados em sedimentos de origem marinha (Bila; Dezotti, 2003).

Os resíduos de medicamentos, não removidos, pelos tratamentos de esgotos convencionais, já que suas propriedades químicas são persistentes, têm alto potencial para bioacumulação e baixa biodegradabilidade. Por isso, não há meios sanitário que os retire completamente da água, mesmo em uma rede de tratamento de água. A bioacumulação pode ocorrer de duas formas: direta ou indireta. Na direta as substâncias químicas acumulam-se pelo contato direto com o ambiente contaminado através de via oral, percutânea e respiratória. Já na indireta os fármacos acumulam-se nos seres vivos a partir da cadeia alimentar, gerando uma biomagnificação (Pinto *et al.*, 2014).

De modo geral, as concentrações ambientais de antibióticos são relativamente baixas (ng/L ou µg/L), sendo consideradas insuficientes para ocasionar efeitos tóxicos agudos (imediate) aos organismos expostos. Contudo, pouco se sabe sobre o efeito crônico (em longo prazo) da exposição a baixas concentrações desses resíduos em 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).

Vários autores relatam em estudos a análise toxicológica realizada em organismos aquáticos diante da presença de antibióticos (Tabela1).

Tabela 1 – Estudos sobre exposição ecotoxicológica em organismos aquáticos

Substâncias	Organismos teste	Concentrações utilizadas	Tempo de Exposição	Efeitos	Autores
Tetraciclina	- <i>Gambusia holbrooki</i> (peixe).	- 5,0; 50,0 e 500,0 ng/L	96 h	- Alterações nas brânquias.	Gomes, 2013.
Sulfametazina	- <i>Daphnia similis</i> ; e <i>Artemia Salina</i> (invertebrados aquáticos); - <i>Piractus mesopotamicus</i> (peixe).	- 77,5 e >1000 mg/L; - 600 mg/L	48 h	- Efeito agudo nas duas espécies; - Não houve efeito letal.	Oliveira, 2014.
Ciprofloxacina, Lomefloxacina, Ofloxacina, Levofloxacina, Clinafloxacina, Enrofloxacina, Flumequina.	- <i>Microcystis aeruginosa</i> (cianobactéria); - <i>Lemna minor</i> (macrófito); - <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> (Alga); - <i>Daphnia magna</i> (microcrustáceo); - <i>Pimephales promelas</i> (microcrustáceo).	- 7,9 a 1960 µg/L; - 53 a 2470 µg/L; - 1100 a 22 700 µg/L; - 10 mg/L; - 10 mg/L.	- 5 dias; ----- - ----- - 48h sobrevivência; - 7 dias Sobrevivência.	- Sensível; - Toxicidade limitada; - Toxicidade limitada.	Robison ; Belden; Lydy, 2005.
Amoxicilina, Eritromicina, Levofloxacina, Tetraciclina, Norfloxacina.	- <i>Anabaena CPB4337</i> (cianobactéria); ; - <i>Pseudokirchneriella</i> (alga).	----- -----	----- -----	- Mais sensível, a norfloxacina e amoxicilina (tóxico); Eritromicina foi altamente tóxica para ambos; - Tetraciclina mais tóxica para a alga.	Pleiter, 2013.

Fonte: Autoria própria. Baseado nos dados dos pesquisadores citados.

Gomes (2013) observou alterações nas brânquias do *Gambusia holbrooki* após expor ao antibiótico tetraciclina por 96 horas. Oliveira (2014) utilizou sulfametazina para avaliar a relação toxicológica em duas espécies: *Daphnia similis*, e *Artemia Salina* ambos invertebrados aquáticos relatando a presença de efeitos severos após 48 horas de exposição. Já na espécie *Piractus mesopotamicus*, conhecido pelo nome vulgar Pacu-caranha ou Pacuguaçu, também exposta ao antibiótico durante as 48 horas não se observou efeitos relevantes. Robison e colaboradores em 2005 realizou um teste toxicológico utilizando sete substâncias antimicrobianas em cinco espécies aquáticas, observando que apenas a cianobactéria *Microcystis aeruginosa* se apresentou sensíveis aos efeitos toxicológicos ao consórcio de substâncias farmacológicas.

As bactérias em contato físico, no meio aquático, possibilitam uma grande frequência de troca de elementos genéticos móveis, como plasmídeos e transposons, codificadores de resistência aos antimicrobianos. Situações como essas são particularmente importantes para a proliferação de resistência a drogas como a tetraciclina (Lima *et al.*, 2006).

Bactérias resistentes a antibióticos podem ser detectadas em locais onde efluentes industriais, dejetos humano e animais são despejados, ambientes onde sofrem pressão de seleção. Em resíduos de plantas de tratamento de água podem considerar como recipiente principal dos micro-organismos entéricos carreadores de genes de resistência (Schimidt; Cardoso, 2003). Na piscicultura houve o aumento do uso de norfloxacino e também se detectou a resistência bacteriana nas amostras de conteúdo intestinal, superfície de peixe e ração observou-se valores significativos de isolados resistentes à tetraciclina (Lima *et al.*, 2006).

3.2 Alternativas viáveis de solução

É necessário educar a população para o não descarte de medicamentos de forma incorreta e melhorar o tratamento de água feito pelas ETEs. O descarte de medicamentos nas suas várias maneiras e o uso de estratégias de gestão destes resíduos. Estas estratégias para serem eficazes devem ter a colaboração dos vários profissionais envolvidos em todas as etapas do ciclo de vida dos medicamentos e tratamento terciário pelos ETEs (Carvalho *et al.*, 2009). Outra solução pode ser a responsabilização das indústrias fabricantes, pelo recolhimento dos fármacos não usados e seu adequado processamento.

Uma boa alternativa eficiente e economicamente viável está no uso de resíduos agrícolas como bioadsorventes, diminuindo impactos ambientais. A adsorção consiste na separação nos compostos de uma mistura em que faz haver a transferência de massa, sendo um composto diluído em uma fase fluída e outro sólido adsorvente. É uma técnica eficiente e economicamente com pouco gasto de energia, que vem atraindo grandes interesses em relação à pesquisa de novos materiais, que possibilitam ser utilizados como adsorventes, principalmente em relação à bioadsorção. A bioadsorção também é um método de purificação, na qual, materiais poluentes são retirados do ambiente aquático, por meio de adsorção com produtos naturais, chamados bioadsorventes. Dentre os bioadsorventes mais usados e pesquisados encontram-se: mesocarpo de coco verde, serragem de madeira, bagaço de cana-de-açúcar, sabugo de milho, palha ou casca de café e casca de banana. Cabe destacar que esse processo é economicamente viável, por haver reaproveitamento de resíduos, contribuindo assim para a mitigação dos impactos ambientais ocasionados pela disposição inadequada dos mesmos (Zapparoli; Camara; Beck, 2011).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

No geral, os fármacos têm baixa taxa de biodegradabilidade e persistem por um bom tempo nos ambientes aquáticos, podendo ocorrer bioacumulação e biomagnificação dos resíduos farmacêuticos. A maioria dos estudos realizados sobre ecotoxicidades dos fármacos em ambientes aquáticos mostra que boa parte desses compostos químicos é bastante tóxica para a biota local como peixes e algas. Os antibióticos dependendo da concentração não tendem a ser letais aos organismos, mais a repetitiva e duradora permanência desses fármacos diante da sua exposição podem gerar efeitos crônicos. Além disso, outra principal preocupação da presença dos antimicrobianos nesses ambientes é a questão mundial chamado de resistência bacteriana, podendo gerar a ineficácia de tratamentos farmacológicos em seres humanos e no uso veterinário.

Vários meios de mitigar esses problemas ambientais são estudados e publicados pela ciência, desde eixos biotecnológicos ao ensino da população sobre os riscos ambientais do descarte incorreto de medicamentos. O Brasil possui legislação ambiental, nas quais falta fiscalização. Contudo, o país tem péssima infraestrutura, faltam aterros sanitários adequados e incineradores licenciados em boa parte de seu território, o que impede a aplicabilidade de medidas eficientes que possam, ao menos, amenizar o problema (Ueda *et al.*, 2009).

847

Salientamos que há necessidade de mais estudos e pesquisas sobre a toxicologia ambiental diante da contaminação por fármacos, principalmente os antibióticos.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o suporte financeiro da Capes (Edital Pró-equipamentos, No. 843504/2017 e Bolsas PPGDPA-CAPEs), UNICAP e ao centro Universitário UNIESP.

REFERÊNCIAS

AQUINO, S. F.; BRANDT, E. M. F.; CHERNICHARO, C. A. L. Remoção de fármacos e desreguladores endócrinos em estações de tratamento de esgoto: revisão da literatura. **Engenharia Sanitária e Ambiental**, v. 18(3) p. 187-204, 2013.

ARNOLD, K.; BROWN, A.; ANKLEY, G.; SUMPTER, J. Medicating the environment: assessing risks of pharmaceuticals to wildlife and ecosystems. **Philosophical Transactions B**, v. 369, p.1 - 11, 2014.

BEEK, T; WEBER, F.; BERGMANN, A; HICKMANN, S.; EBERT, I.; HEIN, A.; KÜSTER, A.. Pharmaceuticals in the environment. Global occurrences and perspectives. **Environmental toxicology and chemistry**, v. 35, n.4, p. 823-835, 2016.

BILA, D.; DEZOTTI, M. Fármacos no Meio Ambiente. **Química Nova**, Rio de Janeiro, V. 26, N. 4, março, 2003. p. 523-530. Texto disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/qn/v26n4/16435>>.

BOTTONI, P.; CAROLI, S.; CARACCILO, A. Pharmaceuticals as priority water contaminants. **Toxicological & Environmental Chemistry**, v. 92, n. 3, p. 549-565, 2010.

BRASIL. Ministério do Desenvolvimento Regional. Secretaria Nacional de Saneamento – SNS. **Diagnóstico dos Serviços de Água e Esgoto 2017**. Brasília, DF: MDR, 2019. Texto disponível: <<http://www.snis.gov.br/diagnostico-agua-e-esgotos/diagnostico-ae-2017>>.

CARVALHO, E. V.; FERREIRA, E.; MUCINI, L.; SANTOS, C. Aspectos legais e toxicológicos do descarte de medicamentos. **Revista Brasileira de Toxicologia**, Campinas, v. 22, n. 1-2, 2009. p.1-8. Texto disponível em: <[http://www.sbttox.org.br/Revista_SBTtox/V22\[12\]2009/V22%20n%2012%20Pag%2001-08.pdf](http://www.sbttox.org.br/Revista_SBTtox/V22[12]2009/V22%20n%2012%20Pag%2001-08.pdf)>.

COSTA, C. R. et al. Toxicity in aquatic environments: discussion and evaluation methods. **Química Nova**, v. 31, n. 7, p. 1820-1830, 2008.

FERRARI, B. et al. Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazepine, clofibrac acid, and diclofenac. **Ecotoxicology and environmental safety**, v. 55, n. 3, p. 359-370, 2003.

GAFFNEY, V. J.; CARDOSO, V. V.; RODRIGUES, A.; FERREIRA, E.; BENOLIEL, M. J.; ALMEIDA, C. M. Análise de fármacos em águas por SPE-UPLC-ESIMS/MS. **Química Nova**, v. 37, n. 1, p. S1-S5, 2014.

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.

GIL, ANTÔNIO C. 1946 – **Como elaborar projetos de pesquisa**. 4^a Ed, Atlas – São Paulo. 2002.

GOMES, R. M. A. G. Efeitos da tetraciclina em *Gambusia holbrooki*: enzimas antioxidantes e alterações hispatológicas. **Universidade Fernando Pessoa: Faculdade de Ciências da Saúde**. Porto, 2013.

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

ISIDORI, M.; LAVORGNA, M.; NARDELLI, A.; PASCARELLA, L.; PARRELLA, A. Toxic and genotoxic evaluation of sixantibiotics on non-target organisms. **The Science of the Total Environment**, v. 346, n. 1-3, p. 87-98, 2005.

KÜMMERER, K.; HAIß, A.; SCHUSTER, A.; HEIN, A.; EBERT, I. Antineoplastic compounds in the environment-substances of special concern. **Environmental Science and Pollution Research**. v. 23, n.15, p. 14791-14804, 2016.

LIMA, R. M. S.; FIGUEIREDO, H. C. P.; PICOLLI, F. C. F. R. H.; FILHO, J. S. S. B.; LOGATO, P. V. R. *Resistência a Antimicrobianos de Bactérias Oriundas de Ambiente de Criação e Filés de Tilápias do Nilo (Oreochromis niloticus)*. **Ciência e Agrotecnologia**, Lavras, v. 30, n 01, jan./fev., 2006. p. 126-132. Texto disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/cagro/v30n1/v30n1a18>>. Acesso em 24 de agosto de 2021.

LUTTERBECK, C.; WILDE, M.; BAGINSKA, E.; LEDER, C.; MACHADO, Ê.; KÜMMERER, K. Degradation of cyclophosphamide and 5-fluorouracil by UV and simulated sunlight treatments: Assessment of the enhancement of the biodegradability and toxicity. **Environmental Pollution**. v. 208, p. 467-476, 2016.

McNEFF, G.; SCHMIDT, W.; QUINN, B. Pharmaceuticals in the aquatic environment: a short summary of current knowledge and the potential impacts on aquatic biota and humans. **EPA Research Report** no. 142. Wexford, Ireland: EPA Research Programme 2014-2020, 43 p., 2015.

MONTAGNER, C. C.; VIDAL, C.; ACAYABA, R. D. Contaminantes emergentes em matrizes aquáticas no Brasil: cenário atual e aspectos analíticos, ecotoxicológicos e regulatórios. **Química Nova**, São Paulo, v. 40, n. 9, p. 1094-1110, 2017.

ONG, T.T.X.; BLANCH, E.W.; JONES, O.A.H. Predicted environmental concentration and fate of the top 10 most dispensed Australian prescription pharmaceuticals. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 25, n. 11, p. 10966-10976, 2018.

PINTO, G. M. F.; SILVA, K. R.; PEREIRA, R. F. A. B.; SAMPAIO, S. I. *Estudo do descarte residencial de medicamentos vencidos na região de Paulínia (SP), Brasil*. **Engenharia Sanitária e Ambiental**, Paulínia, v.19 n.3 jul/set 2014. p. 219-224. Texto disponível em: <<http://professor.pucgoias.edu.br/SiteDocente/admin/arquivosUpload/17392/material/DESCARTE%20DE%20MEDICAMENTOS%20EM%20LUGARES%20INAPROPRIADOS.pdf>>.

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. 849

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.

SANTOS, L. H.; ARAUJO, A. N.; FACHINI, A. et al. Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. **Journal of Hazardous Materials**, v. 175, n. 1-3, p. 45-95, 2010.

SCHWART, T. KOHNEN, W.; JANSEN, B. Detection of antibiotic-resistant bacteria and their resistance genes in wastewater, surface water and drinking water biofilms. **Microbiol. Ecol.** V. 1470, p. 1-11, 2002.

SCHIMIDT, V.; CARDOSO, M. R. I. Sobrevivência e Perfil de Resistência a Antimicrobianos de *Salmonella Sp.* Isoladas em um Sistema de Tratamento de Desejos de Suínos. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 33, n. 5, set-out, 2003. p. 881-888. Texto disponível em: <www.lume.ufrgs.br/bistream/handle/10183/22424/000379491.pdf?sequence=1>.

SILVA, R. Ocorrência de fármacos em ambientes aquáticos: indicadores de saneamento em municípios com unidades de atendimento oncológico. Trabalho de Conclusão de Curso. Economia e Meio Ambiente. **Universidade Federal do Paraná**. Curitiba, 2016.

SOUZA, C. P. F. A.; FALQUETO, E. Descarte de medicamentos no meio ambiente no Brasil. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 96, n. 2, p. 1142-1158, 2015. Texto disponível em: <>

UEDA, J.; TAVERNARO, R.; MAROSTEGA, V.; PAVAN, W. Impacto Ambiental do Descarte de Fármacos e Estudo da Conscientização da População a Respeito do Problema. **Revista Ciência do Ambiente On-Line**, Campinas, v.5, n. 1, jul. 2009. Texto disponível em: <<http://www2.ib.unicamp.br/be310/nova/index.php/be310/article/viewFile/176/129>>.

VAZ, K. V.; FREITAS, M. M.; CIRQUEIRA, J. Z. *Investigação Sobre a Forma de Descarte de Medicamentos Vencidos*, **Brasília: Cenarium Farmacêutico**, 2011. Texto disponível em: <http://www.unieuro.edu.br/sitenovo/downloads/cenarium_04_14.pdf>.

VIRKUTYTE, J.; VARMA, R. S.; JEGATHEESAN, V. (Eds.). *Treatment of Micropollutants in Water and Wastewater*. Londres: **IWA Publishing**, p. 483, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Reporto n surveillance os antibiotic consumption: 2016-2018 early implementation. **Geneva: WHO**, 2018. Texto disponível: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277359/9789241514880-eng.pdf>>.

YIN, J.; SHAO, B.; ZHANG, J.; Li, K. A preliminary study on the occurrence of cytostatic drugs in hospital effluents in Beijing, China. **Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology**. v. 84, n. 1, p. 39-45, 2010.

ZAPPAROLI, I. D.; CAMARA, M. R. G.; BECK, C. Medidas Mitigadoras para a Indústria de Fármacos Comarca de Londrina – PR, **Brasil: Impacto Ambiental do Despejo de Resíduos em Corpos Hídricos**. Londrina. UEL, 2011.

ZHANG, J.; CHANG, V.; GIANNIS, A.; WANG, J. Removal of cytostatic drugs from aquatic environment: a review. **Science of The Total Environment**. v. 445, p. 281-298, 2013. 850
