

## Antibióticos.

Do passado ao presente, passando pelo Ambiente.

**Bárbara S. Diogo, Sara Rodrigues, Sara C. Antunes**

CIIMAR/ U. Porto

### CATEGORIA

Artigo

### CITAÇÃO

Diogo, B. S. et al.(2023)

Antibióticos,

*Rev. Ciência Elem.*, V11(01):007.

[doi.org/10.24927/rce2023.007](https://doi.org/10.24927/rce2023.007)

### EDITOR

João Nuno Tavares

Universidade do Porto

### EDITOR CONVIDADO

Jorge Manuel Canhoto

Universidade de Coimbra

### RECEBIDO EM

22 de junho de 2022

### ACEITE EM

03 de janeiro de 2023

### PUBLICADO EM

15 de março de 2023

### COPYRIGHT

© Casa das Ciências 2023.

Este artigo é de acesso livre, distribuído sob licença Creative Commons com a designação [CC-BY-NC-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/), que permite a utilização e a partilha para fins não comerciais, desde que citado o autor e a fonte original do artigo.

[rce.casadasciencias.org](https://rce.casadasciencias.org)



Os antibióticos são, possivelmente, uma das mais bem-sucedidas formas de tratamento da história da medicina, porém, o seu uso excessivo tem-se revelado uma ameaça global para a saúde pública e ambiental. Se por um lado a descoberta destes compostos é considerada uma das maiores descobertas científicas do século passado e o seu uso resultou na redução significativa das taxas de mortalidade, por outro, atualmente, o impacto destes fármacos no ambiente é uma preocupação emergente, principalmente devido à ineficácia de estações de tratamento de água na sua eliminação e ao aparecimento de espécies multirresistentes.

Segundo a definição clássica, os antibióticos são todos os metabolitos microbianos naturais que, em baixas concentrações, inibem o crescimento de outros microrganismos<sup>1</sup>. No entanto, atualmente são considerados antibióticos todos os compostos que têm essa mesma função, mas que são obtidos por processos químicos (antibióticos sintéticos), ou pela modificação de antibióticos naturais (antibióticos semissintéticos)<sup>2</sup>. Assim, podemos considerar que os antibióticos são compostos naturais, sintéticos ou semissintéticos que têm a capacidade de matar ou inibir o crescimento de microrganismos como, fungos, protozoários ou bactérias<sup>3</sup>. Para além da ampla utilização na medicina humana e veterinária, estes são ainda utilizados em várias partes do mundo como substâncias promotoras de crescimento em animais destinados à produção de alimentos, como a pecuária e aquacultura (exceto na União Europeia que proibiu o seu uso para esse fim em 2006)<sup>4,5,6</sup>. Estes compostos podem ser divididos em diferentes grupos, de acordo com diferentes critérios, nomeadamente: a estrutura química, o espectro de ação (largo ou pequeno espectro) e o mecanismo de ação (quebra da estrutura ou função da membrana celular, inibição da estrutura e função dos ácidos nucleicos, inibição da síntese proteica e bloqueio das principais vias metabólicas, como por exemplo vias de síntese de vitaminas)<sup>7,8</sup>.

O primeiro antibiótico sintético, conhecido como a *bala mágica*, surgiu em 1910, quando Paul Ehrlich desenvolveu o composto arsfenamina (mais tarde designado *salvarsan*) para curar uma doença endémica e praticamente incurável da altura, a sífilis<sup>9</sup>. Em 1928 surgiu uma das maiores descobertas na medicina, a penicilina. Este antibiótico natural, produzido pelo fungo *Penicillium notatum* foi descoberto acidentalmente pelo jovem médico Alexandre Fleming enquanto estudava uma bactéria capaz de provocar graves infeções, *Staphylococcus aureus*<sup>9,10</sup>. Dada a sua elevada capacidade de agir contra microrganismos patogénicos, a descoberta dos antibióticos foi uma das maiores conquistas científicas até hoje, permitindo o tratamento de infeções antes consideradas mortais, promovendo o aumento da qualidade de vida humana e animal<sup>11</sup>. Atualmente, e de acordo com a sua estrutura química, são conhecidas várias classes de antibióticos, como tetraciclina, fluoroquinolonas, sulfonamidas,  $\beta$ -lactâmicos, macrólidos, aminoglicosídeos e cefalosporinas<sup>12</sup>.

Com o aumento da população e crescente proliferação de doenças, a quantidade de antibióticos usados no tratamento ou prevenção das mais variadas doenças (quer em humanos, quer em animais) tem aumentado exponencialmente<sup>13</sup>. Apesar disso, nos últimos anos, o uso de antibióticos em humanos tem diminuído na União Europeia (o consumo total de antibióticos passou de 19,9 doses diárias definidas por 1000 habitantes em 2019, para 16,4 em 2020, o que representa um decréscimo de 17,6% nas taxas de consumo diárias). Este resultado parece ser um efeito positivo das iniciativas/tentativas de consciencialização dos riscos associados ao uso inadequado destes compostos, desenvolvidas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) nos últimos anos<sup>14</sup>. O uso indevido e indiscriminado de antibióticos representa um grave problema económico, ambiental e de segurança alimentar<sup>15</sup>. Segundo a OMS, a resistência antimicrobiana é um problema mundial e uma das maiores ameaças à saúde pública deste século<sup>16</sup>. O uso excessivo destes compostos representa também um risco para os ecossistemas, contribuindo para o desenvolvimento e propagação de resistência a antibióticos (surgimento de bactérias multirresistentes) e, conseqüentemente perda da eficácia destes compostos.

## Antibióticos e o ambiente.

Muitos resíduos de antibióticos acabam por entrar nos ecossistemas naturais durante o seu fabrico, utilização e eliminação<sup>13</sup> (FIGURA 1), sendo geralmente detetados em baixas concentrações (ng/L ou µg/L). São vários os estudos que reportam a deteção de antibióticos em águas superficiais (p.ex.: rios e lagos) e subterrâneas<sup>17</sup>, mas principalmente em efluentes de estações de tratamento de águas residuais em todo o mundo<sup>18</sup>. As concentrações ambientais e o destino final destes fármacos dependem de vários fatores, como por exemplo da sua estrutura química, processos de transformação, taxas de degradação, complexação com outros compostos e/ou matéria orgânica<sup>19</sup>.

A entrada contínua de antibióticos nos ecossistemas pode afetar os organismos dos diferentes níveis tróficos e induzir efeitos adversos (p.ex.: mortalidade, alterações de comportamento, danos no DNA, alterações nas taxas de crescimento, reprodução e/ou alimentação) em organismos não alvo (bactérias, fungos, protozoários, algas, microcrustáceos e peixes)<sup>20,21</sup>, devido à sua atividade biológica. Mesmo a baixas concentrações estes compostos podem comprometer o funcionamento normal dos organismos, sendo capazes de interagir com sistemas biológicos específicos (enzimas ou recetores)<sup>18,19</sup>, desencadear diferentes respostas metabólicas ou fisiológicas<sup>22</sup> e afetar os órgãos e/ou sistemas<sup>20</sup>. Em casos mais graves, podem também afetar níveis de organização biológica mais elevados, como populações ou comunidades<sup>23,24</sup>, o que pode provocar a rutura das cadeias alimentares e afetar a dinâmica do ecossistema.

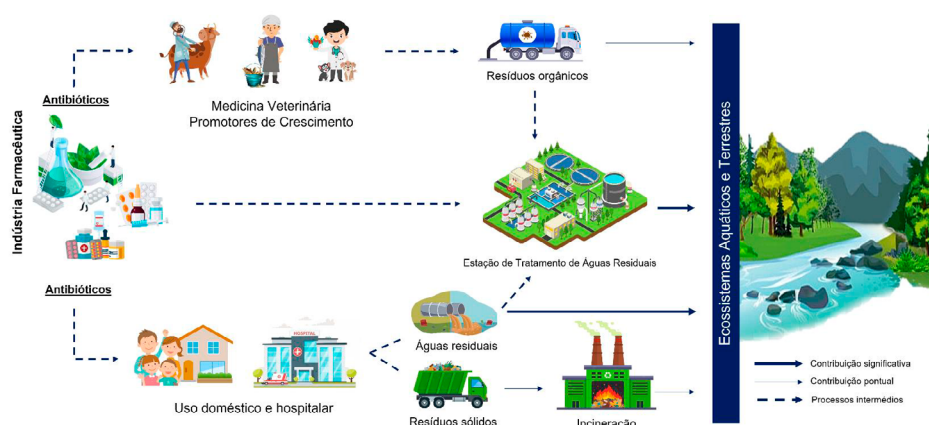


FIGURA 1. Vias de entrada de antibióticos em ecossistemas aquáticos e terrestres.

Apesar da biodisponibilidade e natureza física e química de cada antibiótico poder alterar o seu potencial de bioacumulação, e a sua integração nas redes alimentares, a biodisponibilidade e bioacumulação destes no ambiente pode ainda variar de acordo com as características físicas e químicas do meio (pH e temperatura). Estudos indicam que estes parâmetros podem afetar a estabilidade química e biológica dos compostos<sup>21</sup>, sendo capazes de alterar a toxicidade, comportamento de absorção, fotoreatividade e atividade antibiótica<sup>25</sup>.

Para entender as consequências que a contaminação por antibióticos pode provocar no ambiente é essencial estudar os eventuais efeitos a curto e longo prazo desta contaminação na conservação, biodiversidade e funcionalidade dos ecossistemas aquáticos, atendendo a que estes últimos representam, maioritariamente, o seu destino final (FIGURA 1). Para isso é necessário investir na monitorização e avaliação do impacto ambiental destes compostos e dos seus produtos de degradação. Este tipo de avaliação pode ser desenvolvida com base em protocolos padronizados envolvendo ensaios ecotoxicológicos (ensaios em laboratório de avaliação da toxicidade – efeitos sobre os organismos expostos) com diferentes organismos modelo e de diferentes níveis tróficos (microalga – *Raphidocelis subcapitata*, macrófita – *Lemna minor*, crustáceo – *Daphnia magna*, peixes – *Danio rerio* e *Oncorhynchus mykiss*)<sup>26</sup>. Os resultados destes ensaios permitem avaliar e compreender os mecanismos toxicológicos dos antibióticos (ou outros contaminantes ambientais), prevenindo ou mitigando potenciais consequências no ambiente. Estas ferramentas têm mostrado sensibilidade na avaliação de efeitos tóxicos quer de compostos individuais bem como de misturas complexas, situação que ocorre normalmente no ambiente (podendo ocorrer sinergismo, antagonismo, potencialização)<sup>27, 28, 29</sup>. Se o objetivo for avaliar uma resposta rápida e mais severa (mortalidade, inibição de crescimento) realizam-se ensaios agudos, onde num curto período de tempo de exposição são testadas concentrações elevadas do composto em estudo. Por outro lado, se o objetivo for avaliar o efeito a longo prazo (reprodução, comportamento), maior relevância ecológica, realizam-se ensaios crónicos, onde num longo período de tempo de exposição são testadas concentrações do composto já reportadas no ambiente. González-Pleiter *et al.*<sup>30</sup>, testou concentrações ambientalmente relevantes de diferentes antibióticos e misturas, e observou que certas combinações podem representar risco ecológico para os ecossistemas aquáticos, nomeadamente, tetraciclina e eritromicina afetaram o crescimento de organismos não alvo (microalga *Raphidocelis subcapitata*). Rodrigues *et al.*<sup>31</sup>, observou também que eritromicina provoca danos no DNA de truta arco-íris (*O. mykiss*), após exposição a concentrações ambientalmente relevantes.

Nos últimos anos, devido ao amplo uso em medicamentos humanos e veterinários, bem como a sua persistência no meio ambiente, são vários os antibióticos que têm sido incluídos na Lista de Observação sob a Diretiva-Quadro da Água, para serem monitorizados em águas superficiais interiores em toda a UE. Esta lista funciona como um sistema de alerta precoce para contaminantes de preocupação emergente, servindo para preencher as lacunas de conhecimento sobre os mesmos, reunindo dados de qualidade para determinar o risco que estes podem representar para os ecossistemas<sup>32</sup>. Além disso, outras entidades como a OMS ou a Organização das Nações Unidas para a Agricultura e a Alimentação (*Food and Agriculture Organization of the United Nations – FAO*), têm reunido esforços para tentar prevenir, reduzir e gerir as fontes de poluição da água, prestando atenção aos poluentes de preocupação emergente como os resíduos farmacêuticos<sup>15</sup>.

Para cumprir as metas de redução da contaminação ambiental é crucial reunir esforços a nível mundial de modo a aprimorar metodologias mais fidedignas e desenvolver métodos

analíticos mais sensíveis para conhecer a realidade ambiental e determinar de forma mais efetiva as concentrações de antibióticos (e respectivos metabolitos) presentes nos ecossistemas. Além disso, é necessário aumentar a consciencialização para o tratamento de resíduos e apostar na revisão e atualização da legislação vigente dos diferentes países tendo como objetivo garantir a preservação dos ecossistemas. A Agenda 2030 para o Desenvolvimento Sustentável constitui um plano de ação (composto por 17 Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS)) para acabar com a pobreza, proteger o planeta e melhorar a qualidade de vida à escala global<sup>33</sup>. Apesar desta agenda alertar para problemas ambientais (a libertação de produtos químicos e materiais perigosos para os ecossistemas aquáticos – ODS 6; impacto das alterações climáticas – ODS 13; libertação de resíduos para o ar, água e solo – ODS 12; degradação dos solos e perda de biodiversidade – ODS 15) que colocam em perigo a saúde ambiental e humana, existem vários fenómenos como os problemas associados ao uso excessivo de antibióticos (propagação de resistência a antibióticos e perda da eficácia dos mesmos, surgimento de bactérias multirresistentes) que não estão contemplados na lista dos ODS. Estudar o efeito individual ou em mistura de antibióticos não é apenas uma questão de saúde pública e ambiental, mas também é fundamental para o progresso do desenvolvimento global, e para o sucesso das várias metas propostas na Agenda 2030.

## REFERÊNCIAS

- <sup>1</sup>KÜMMERER, K., *Antibiotics in the Environment*, Springer, Berlin, ISBN: 978-3-540-74664-5. 2008.
- <sup>2</sup>LANCINI, G. et al., *The Antibiotics*, *Antibiotics*, 1–14. 1995. DOI: [10.1007/978-1-4757-9200-3\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4757-9200-3_1)
- <sup>3</sup>GUIMARÃES, D. O. et al., *Antibióticos: Importância Terapêutica e Perspectivas Para a Descoberta e Desenvolvimento de Novos Agentes*, *Química Nova*, 33, 667–679. 2010. DOI: [10.1590/S0100-40422010000300035](https://doi.org/10.1590/S0100-40422010000300035).
- <sup>4</sup>HALLING-SØRENSEN, B. et al., *Occurrence, Fate and Effects of Pharmaceutical Substances in the Environment – A Review*, *Chemosphere*, 36, 357–393. 1998. DOI: [10.1016/S0045-6535\(97\)00354-8](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(97)00354-8).
- <sup>5</sup>ZUCCATO, E. et al., *Source, Occurrence and Fate of Antibiotics in the Italian Aquatic Environment*, *J Hazard Mater*, 179, 1042–1048. 2010. DOI: [10.1016/J.JHAZMAT.2010.03.110](https://doi.org/10.1016/J.JHAZMAT.2010.03.110).
- <sup>6</sup>SARMAH, A. K. et al., *A Global Perspective on the Use, Sales, Exposure Pathways, Occurrence, Fate and Effects of Veterinary Antibiotics (VAs) in the Environment*, *Chemosphere*, 65, 725–759. 2006. DOI: [10.1016/J.CHEMOSPHERE.2006.03.026](https://doi.org/10.1016/J.CHEMOSPHERE.2006.03.026).
- <sup>7</sup>ETEBU, E. & ARIKPAR, I., *Antibiotics: Classification and Mechanisms of Action with Emphasis on Molecular Perspectives*, *Int J Appl Microbial Biotechnol Res*, 4, 90–101. 2016.
- <sup>8</sup>ADZITEY, F., *Antibiotic Classes and Antibiotic Susceptibility of Bacterial Isolates from Selected Poultry. A Mini Review*, *World's Vet. J.*, 5, 36–41. 2015.
- <sup>9</sup>ZAFFIRI, L. et al., *History of Antibiotics. From Salvarsan to Cephalosporins*, *J Invest Surg*, 25, 67–77. 2012. DOI: [10.3109/08941939.2012.664099](https://doi.org/10.3109/08941939.2012.664099).
- <sup>10</sup>DAVIES, J. & DAVIES, D., *Origins and Evolution of Antibiotic Resistance*, *Microbiology and Molecular Biology Reviews: MMBR*, 74, 417. 2010. DOI: [10.1128/MMBR.00016-10](https://doi.org/10.1128/MMBR.00016-10).
- <sup>11</sup>NICOLAOU, K. C. & RIGOL, S., *A Brief History of Antibiotics and Select Advances in Their Synthesis*, *J Antibiot (Tokyo)*, 71, 153–184. 2018. DOI: [10.1038/JA.2017.62](https://doi.org/10.1038/JA.2017.62).
- <sup>12</sup>LI, W. C., *Occurrence, Sources, and Fate of Pharmaceuticals in Aquatic Environment and Soil*, *Environmental Pollution*, 187, 193–201. 2014. DOI: [10.1016/J.ENVPOL.2014.01.015](https://doi.org/10.1016/J.ENVPOL.2014.01.015).
- <sup>13</sup>KOVALAKOVA, P. et al., *Occurrence and Toxicity of Antibiotics in the Aquatic Environment: A Review*, *Chemosphere*, 251. 2020. DOI: [10.1016/j.chemosphere.2020.126351](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.126351).
- <sup>14</sup>ECDC *Antimicrobial Consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) – Annual Epidemiological Report for 2020*, *Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe 2020*.
- <sup>15</sup>OECD, *Pharmaceutical Residues in Freshwater: Hazards and Policy Responses*, OECD Publishing, Ed., OECD Studies on Water, Paris, ISBN 9789264776333. 2019.
- <sup>16</sup>FAIR, R. J. & TOR, Y., *Antibiotics and Bacterial Resistance in the 21st Century*, *Perspect Medicin Chem*, 6, 25–64. 2014. DOI: [10.4137/PMC.S14459](https://doi.org/10.4137/PMC.S14459).
- <sup>17</sup>CHEN, S. et al., *Sulfamethoxazole Induced Systematic and Tissue-Specific Antioxidant Defense in Marine Mussels (Mytilus galloprovincialis): Implication of Antibiotic's Ecotoxicity*, *Chemosphere*, 279, 130634. 2021. DOI: [10.1016/J.CHEMOSPHERE.2021.130634](https://doi.org/10.1016/J.CHEMOSPHERE.2021.130634).
- <sup>18</sup>ISIDORI, M. et al., *Toxic and Genotoxic Evaluation of Six Antibiotics on Non-Target Organisms*, *Science of the total environment*, 345, 87–98. 2005. DOI: [10.1016/j.scitotenv.2004.11.017](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2004.11.017).
- <sup>19</sup>TAMTAM, F. et al., *Occurrence and Fate of Antibiotics in the Seine River in Various Hydrological Conditions*, *Science of the total environment*, 393, 84–95. 2008. DOI: [10.1016/j.scitotenv.2007.12.009](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2007.12.009).
- <sup>20</sup>JUJE, R. et al., *Zebrafish as a Screening Model to Study the Single and Joint Effects of Antibiotics*, *Pharmaceuticals*, Vol. 14, Page 578, 14, 578. 2021. DOI: [10.3390/PH14060578](https://doi.org/10.3390/PH14060578).
- <sup>21</sup>CUI, C. et al., *Occurrence, Distribution, and Seasonal Variation of Antibiotics in an Artificial Water Source Reservoir in the Yangtze River Delta, East China*, *Environ Sci Pollut Res Int*, 25, 19393–19402. 2018. DOI: [10.1007/S11356-018-2124-X](https://doi.org/10.1007/S11356-018-2124-X).

- <sup>22</sup> RODRIGUES, S. et al, [Ecotoxicological Evaluation of Gilthead Seabream \(\*Sparus aurata\*\) Exposed to the Antibiotic Oxytetracycline Using a Multi-biomarker Approach](#), *Marine Environmental Research*, 141, 233–246. 2018. DOI: [10.1016/J.MARENRES.2018.09.009](#).
- <sup>23</sup> FENOGLIO, S. et al. [Effects of Global Climate Change on Freshwater Biota: A Review with Special Emphasis on the Italian Situation](#), *Italian Journal of Zoology*, 77, 374–383. 2010. DOI: [10.1080/11250000903176497](#).
- <sup>24</sup> LIU, J. et al., [A Multi-Biomarker Assessment of Single and Combined Effects of Norfloxacin and Sulfamethoxazole on Male Goldfish \(\*Carassius auratus\*\)](#), *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 102, 12–17. 2014. DOI: [10.1016/J.ECOENV.2014.01.014](#).
- <sup>25</sup> KÜMMERER, K., [Antibiotics in the Aquatic Environment – A Review – Part I](#), *Chemosphere*, 75, 417–434. 2009. DOI: [10.1016/J.CHEMOSPHERE.2008.11.086](#).
- <sup>26</sup> GOMEZ CORTES, L. et al, [Selection of Substances for the 3rd Watch List under the Water Framework Directive](#), Comissão Europeia, Centro Comum de Investigação. 2020. DOI: [10.2760/194067](#).
- <sup>27</sup> GARGOSOVA, H. & URMINSKA, B., [Assessment of the Efficiency of Wastewater Treatment Plant Using Ecotoxicity Tests](#), *Fresen. Environ. Bull*, 26, 56–62. 2017.
- <sup>28</sup> VILLEGAS-NAVARRO, A. et al., [Determination of LC50 from \*Daphnia magna\* in Treated Industrial Waste Waters and Non-Treated Hospital Effluents](#), *Environment international*, 23, 535–540. 1997. DOI: [10.1016/S0160-4120\(97\)00059-7](#).
- <sup>29</sup> MENDONÇA, E. et al, [The Role of Ecotoxicological Evaluation in Changing the Environmental Paradigm of Wastewater Treatment Management](#), 6th Dubrovnik Conference on Sustainable Development of Energy, Water and Environment Systems, DOI: [10.13140/2.1.2168.3205](#), 2011.
- <sup>30</sup> GONZÁLEZ-PLEITER, M. et al, [Toxicity of Five Antibiotics and Their Mixtures towards Photosynthetic Aquatic Organisms: Implications for Environmental Risk Assessment](#), *Water Research*, 47, 2050–2064. 2013. DOI: [10.1016/J.WATRES.2013.01.020](#).
- <sup>31</sup> RODRIGUES, S. et al, [Acute and Chronic Effects of Erythromycin Exposure on Oxidative Stress and Genotoxicity Parameters of \*Onchorhynchus mykiss\*](#), *Sci Total Environ*, 545–546, 591–600. 2016. DOI: [10.1016/J.SCITOTENV.2015.10.138](#).
- <sup>32</sup> NIEGOWSKA, M. et al, [Knowledge Gaps in the Assessment of Antimicrobial Resistance in Surface Waters](#), *FEMS Microbiology Ecology*, 97, 140. 2021. DOI: [10.1093/FEMSEC/FIAB140](#).
- <sup>33</sup> [United Nations The Sustainable Development Agenda - United Nations Sustainable Development](#).