

# COMPORTAMENTO E IMPACTO AMBIENTAL DE ANTIBIÓTICOS USADOS NA PRODUÇÃO ANIMAL BRASILEIRA<sup>(1)</sup>

Jussara Borges Regitano<sup>(2)</sup> & Rafael Marques Pereira Leal<sup>(3)</sup>

## RESUMO

Antibióticos têm sido utilizados em grandes quantidades nas criações animais. Muitas dessas moléculas não são totalmente metabolizadas no organismo animal e seus resíduos têm sido detectados em amostras de solo, água superficial e subterrânea. A ocorrência desses resíduos no ambiente pode favorecer a resistência de microrganismos aos agentes antibióticos, além de causar problemas de ordem toxicológica a determinados organismos vivos. Os antibióticos de uso veterinário são, no geral, representados por moléculas anfóteras, com vários grupos funcionais ionizáveis (diferentes valores de  $pK_a$ ), massas molares bastante variáveis (172 a 916 g mol<sup>-1</sup>) e baixos potenciais de volatilização (pressão de vapor < 1,1 x 10<sup>-11</sup> mm Hg). Em relação aos pesticidas, esses compostos apresentam maiores valores de solubilidade em água e menores valores de coeficiente de partição n-octanol-água (log  $K_{ow}$ ), provavelmente devido à presença de muitos grupos funcionais ionizáveis, o que sugere menor potencial de bioacumulação e maior mobilidade no solo. No presente trabalho avaliam-se o uso de antibióticos e a importância da produção animal no Brasil, aspectos do seu comportamento ambiental em condições de clima temperado e, por fim, enfatiza-se a necessidade de conduzir investigações sobre sua ocorrência e comportamento em solos muito intemperizados, predominantes nos ambientes tropicais.

**Termos de indexação:** agentes antimicrobianos, fármacos, sorção, transformação, transporte, solos tropicais.

---

<sup>(1)</sup> Recebido para publicação em julho de 2009 e aprovado em fevereiro de 2010.

<sup>(2)</sup> Professora Dra. Departamento de Solos, ESALQ/USP. Caixa Postal 9, CEP 13418-900 Piracicaba (SP). E-mail: jregitano@usp.br

<sup>(3)</sup> Doutorando, Laboratório de Ecotoxicologia, CENA/USP. E-mail: rimpleal@cena.usp.br

## SUMMARY: PERFORMANCE AND ENVIRONMENTAL IMPACT OF ANTIBIOTICS IN ANIMAL PRODUCTION IN BRAZIL

*Antibiotics are used in large quantities in livestock. Many of these molecules are not fully metabolized by the animals, leaving detectable residues in soil, surface water and groundwater samples. The occurrence of these residues in the environment can favor microorganism resistance to antibiotic agents, in addition to toxic effects on certain living organisms. In general, veterinary antibiotic molecules are amphoteric with many ionizable functional groups (different  $pK_a$  values), rather variable molar masses (172 to 916 g mol<sup>-1</sup>) and low volatilization potential (vapor pressure < 1.1 x 10<sup>-11</sup> mm Hg). In comparison to pesticides, these compounds have higher water solubility ( $S_w$ ) and lower methanol-water partition coefficients (log  $K_{ow}$ ), probably due to the presence of many ionizable functional groups, resulting in lower bioaccumulation and higher mobility potential in soils. The purpose of this paper was to evaluate antibiotic uses and importance of livestock in Brazil, to review their environmental fate in temperate climate, and finally to emphasize the need for research on the occurrence and behavior of these molecules in the predominantly highly weathered soils of tropical regions.*

*Index terms: animal production, tropical soils, soil pollution.*

## INTRODUÇÃO

A produção animal é uma das atividades mais expressivas do agronegócio brasileiro. A fim de assegurar a produtividade e a competitividade do setor, a utilização de medicamentos com fins terapêuticos e de profilaxia é uma prática bastante comum. Dos medicamentos utilizados, os agentes antibióticos correspondem a uma das classes mais prescritas (Thiele-Bruhn, 2003). Atualmente, o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento autoriza o uso de cerca de 15 compostos antimicrobianos como aditivos na alimentação animal e outros 50 para fins terapêuticos, muitos dos quais de uso comum entre as diversas espécies animais, como bovinos, suínos, aves, cães, caprinos, etc. (Palermo-Neto & Almeida, 2006).

Os órgãos regulamentadores e de pesquisa têm dado atenção especial aos riscos à saúde humana representados pela exposição direta aos resíduos de antibióticos em alimentos de origem animal, considerando-se para isso os valores de Ingestões Diárias Aceitáveis (IDAs) e Limites Máximos de Resíduos (LMRs) estabelecidos para esses produtos (Palermo-Neto, 2005, 2007; Palermo-Neto & Almeida, 2006). Entretanto, a extensão e as possíveis implicações à saúde humana da exposição indireta a resíduos de antibióticos, via ambiente, ainda são pouco conhecidas (Capleton et al., 2006).

Uma série de estudos recentes sobre o tema, conduzidos quase que integralmente no exterior, tem detectado a presença dessas substâncias, em baixas concentrações (ng L<sup>-1</sup> ou kg<sup>-1</sup> a µg L<sup>-1</sup> ou kg<sup>-1</sup>), em diferentes matrizes ambientais, como excretos animais, lagoas de tratamento de resíduos de origem animal, solos e águas superficiais e subterrâneas

(Hirsch et al., 1999; Thiele-Bruhn, 2003; Boxall et al., 2006; Martínez-Caballo et al., 2007). A ocorrência desses compostos no ambiente pode impactar negativamente organismos aquáticos e terrestres, além de exercer possível influência no aumento da resistência de microrganismos aos agentes antibióticos (Kemper, 2008).

Muitos dos antibióticos administrados não são plenamente metabolizados no organismo animal, sendo excretados na urina e nas fezes, tanto na forma do composto original ou já parcialmente metabolizados (Halling-Sørensen et al., 1998; Sarmah et al., 2006; Kemper, 2008). A utilização de excretos animais e do lodo de esgoto para fins de adubação consiste numa das principais vias de disseminação desses compostos no ambiente (Christian et al., 2003). Uma vez no ambiente, os resíduos de antibióticos podem acumular-se no solo, sofrer lixiviação ou, ainda, ser transportados, via escoamento superficial, para os corpos hídricos (Díaz-Cruz et al., 2003). Além disso, alguns desses resíduos no solo podem ser absorvidos e se acumular nos tecidos vegetais, resultando em risco à saúde humana quando da colheita e consumo de alimentos de origem vegetal (Migliore et al., 2003; Boxall et al., 2006).

O destino e o comportamento ambiental desses compostos, assim como de outros xenobióticos, são influenciados por uma variedade de fatores, como as propriedades físico-químicas da molécula e do solo e as condições ambientais e de manejo prevalentes (Sarmah et al., 2006; Kemper, 2008). Como exemplos, as tetraciclina apresentam baixo potencial de mobilidade no solo devido ao seu elevado potencial de sorção, as sulfonamidas podem ser facilmente transportadas até os cursos d'água devido ao seu baixo potencial de sorção aos sítios de troca orgânicos e, ou,

minerais do solo, ao passo que a tilosina é rapidamente degradada pela microbiota do solo (Sarmah et al., 2006).

Em adição às questões já mencionadas, sabe-se muito pouco sobre os efeitos, em diferentes organismos animais, da exposição crônica, em longo prazo, a baixas concentrações desses compostos (Boxall, 2004). No ambiente, organismos aquáticos e terrestres estão expostos a uma ampla gama de moléculas residuais (Jørgensen & Halling-Sørensen, 2000), que podem interagir entre si, manifestando efeitos aditivos, antagonísticos, sinérgicos, etc. (Sarmah et al., 2006).

Apesar da importância da produção animal para o agronegócio brasileiro, o País carece de pesquisas na área, não dispondo, entre outros, de levantamentos sobre a ocorrência de resíduos dos principais antibióticos de uso veterinário no ambiente, seus possíveis efeitos sobre o ecossistema e, ou, tampouco qualquer estudo a respeito da dinâmica desses compostos em nossos solos, que apresentam altas taxas de intemperismo. Assim, este trabalho teve como objetivo principal levantar na literatura – a qual se restringe quase que integralmente a trabalhos desenvolvidos em condições de clima temperado – aspectos relacionados ao comportamento e ao impacto da presença de resíduos de antibióticos de uso veterinário no ambiente. Paralelos foram traçados para a realidade brasileira, enfatizando a necessidade de desenvolver estudos sobre a ocorrência e o comportamento desses resíduos em ambientes tropicais.

## PRODUÇÃO ANIMAL NO BRASIL

O Brasil é um dos principais líderes mundiais na produção de alimentos de origem animal. Atualmente, o País detém o posto de segundo produtor mundial de carne bovina e de terceiro em produção de carne de frango, sendo o maior exportador mundial desses produtos, além do quarto lugar na produção e

exportação de carne suína e do sexto lugar na produção mundial de tilápia (FNP, 2006). Ademais, a criação de crustáceos e peixes encontra-se em franca consolidação e modernização, com amplo potencial de crescimento (FNP, 2006).

As exportações do agronegócio brasileiro atingiram o recorde histórico de US\$ 58,415 bilhões em 2007, correspondendo a 36,4 % do total das exportações brasileiras no período (Brasil, 2008). Um dos principais fatores que influenciaram o desempenho positivo do agronegócio brasileiro foi o aumento expressivo na exportação de carnes (boi, porco e frango). Do total exportado, o setor de carnes ficou atrás apenas das exportações do complexo soja (19,3 *versus* 19,5 %, respectivamente) (Brasil, 2008). Numa perspectiva histórica, na última década, a produção de carnes de boi, porco e frango aumentou em 22, 73 e 118 %, enquanto a exportação dessas mesmas carnes aumentou em 537, 519 e 362 %, respectivamente (Quadro 1). Esse expressivo aumento, tanto da produção quanto da exportação, ilustra a importância da produção animal para o agronegócio brasileiro.

## USO DE ANTIBIÓTICOS NA PRODUÇÃO ANIMAL

Poucos países dispõem de estatísticas abrangentes a respeito das quantidades de fármacos veterinários utilizados nas criações animais (Díaz-Cruz & Barceló, 2007). No entanto, estima-se que mais de 70 % desses compostos sejam agentes antibióticos (Thiele-Bruhn, 2003). Nos EUA, anualmente, são comercializados cerca de 11 milhões de kg de agentes antimicrobianos para a produção animal, sendo quase metade desse montante destinada à avicultura (UCS, 2001). Nesse mesmo país, em 1999, foram utilizados cerca de 9,3 milhões de kg de antibióticos para a produção animal, sendo 87 % desse total destinado a usos terapêuticos e o restante para promover maior

**Quadro 1. Evolução da produção e exportação brasileira de carnes bovina, suína e aves (frango)**

Origem animal	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007 <sup>(1)</sup>
Produção Brasileira (em mil toneladas)										
Bovino	6.688	6.574	6.497	6.785	6.934	7.126	7.510	8.070	8.582	8.126
Suíno	1.690	1.835	2.010	2.230	2.565	2.560	2.600	2.710	2.830	2.930
Frango	4.498	5.526	5.980	6.567	7.449	7.645	8.408	9.350	9.355	9.795
Exportação Brasileira (em mil toneladas)										
Bovino	370	541	554	789	929	1.208	1.630	1.857	2.100	2.357
Suíno	105	109	162	337	590	603	621	761	639	650
Frango	584	735	870	1.226	1.577	1.903	2.416	2.739	2.502	2.700

<sup>(1)</sup> Os dados referentes ao ano de 2007 são estimados. Fonte: FNP (2006).

eficiência alimentar e crescimento animal (Sarmah et al., 2006). Já na Europa, nesse mesmo período, o montante consumido foi da ordem de 3,9 milhões de kg (Kools et al., 2008).

Numa estimativa mais recente (2004), cerca de 4,6 milhões de kg de antibióticos foram destinados à produção animal nos países da comunidade europeia; as tetraciclina, os  $\beta$ -lactâmicos e as cefalosporinas foram os produtos mais consumidos (Kools et al., 2008). Na Coréia do Sul, nesse mesmo ano, foram consumidos 1,4 milhões de kg de antibióticos de uso veterinário (Korea Food and Drug Administration, 2006 apud Kim et al., 2008). No Reino Unido, em 2000, os grupos farmacológicos mais empregados foram as tetraciclina, seguidas das sulfonamidas,  $\beta$ -lactâmicos, macrolídeos, aminoglicosídeos e fluoroquinolonas (Sarmah et al., 2006), ao passo que os ingredientes ativos mais comercializados, em ordem decrescente, foram a amoxicilina, a sulfadiazina, a oxitetraciclina, a penicilina e a clortetraciclina (Boxall et al., 2002). Em se tratando da produção de suínos nos EUA, os antibióticos mais frequentemente utilizados foram a tilosina, a clortetraciclina e a bacitracina (Sarmah et al., 2006).

No Brasil, de modo geral, não existem estatísticas a respeito da quantidade de antibióticos comercializada para a produção animal. Entre as poucas fontes de informações existentes, a Secretaria de Estado da Saúde do Paraná realizou um estudo qualitativo sobre a comercialização de medicamentos veterinários em frangos de corte, o qual revelou o uso de 126 produtos comerciais, com 49 diferentes princípios ativos (SESA, 2005). No referido estudo, os grupos de medicamentos preventivos mais citados foram: fluoroquinolonas (34 %), ionóforos (20 %), macrolídeos (10 %), quinolonas e tetraciclina (6 %), sulfonamidas (4 %) e lincosamidas (3 %); e os grupos de medicamentos terapêuticos mais citados foram: ionóforos (25 %), fluoroquinolonas (19 %), sulfonamidas (14 %), tetraciclina (11 %),  $\beta$ -lactâmicos (7 %), macrolídeos (5 %) e aminoglicosídeos (4 %). Em termos dos compostos, os ingredientes ativos preventivos mais utilizados foram: enrofloxacin, avilamicina, lasalocida, ciprofloxacina, fosfomicina, clortetraciclina, sulfadiazina + trimetropina, ácido 3-nitro, virginamicina, lincomicina, norfloxacina e tilosina; já os ingredientes ativos para fins terapêuticos mais utilizados foram: norfloxacina, enrofloxacin, monensina, sulfadiazina + trimetropina, avilamicina, amoxicilina, clortetraciclina, sulfacloperidazina + trimetropina, maduramicina, nicarbazina, neomicina, tiamulina e tilmicosina.

Esse mesmo levantamento também constatou algumas irregularidades: o uso das tetraciclina, olaquinox, tiamulina, ciprofloxacina, norfloxacina e enrofloxacin como promotores de crescimento; e o uso das tetraciclina, penicilina e sulfonamidas como terapêuticos. Todas estas formas de uso são proibidas pelo Ministério da Agricultura (MAPA).

## VIAS DE ENTRADA E OCORRÊNCIA DE ANTIBIÓTICOS NO AMBIENTE

O uso de fármacos na aquicultura e no trato de criações animais intensivas (bovinos, suínos e aves) representa a principal via de entrada de antibióticos no ambiente, podendo ocasionar a contaminação de ambientes tanto aquáticos quanto terrestres (Boxall et al., 2003). Nas criações animais, os antibióticos podem atingir diretamente o ambiente por meio das excreções dos animais em pastejo ou, então, podem ser indiretamente disseminados ao ambiente pela aplicação de esterco animal no solo (Blackwell et al., 2007). Por outro lado, os antibióticos empregados na aquicultura são liberados diretamente nas águas superficiais, onde uma carga elevada de resíduos de antibióticos pode acumular-se nos sedimentos, com potencial de alterar negativamente o ecossistema aquático (Alexy et al., 2004). Convém salientar que existe ainda a possibilidade de que os antibióticos atinjam o ambiente pela disposição final de medicamentos não usados ou fora da validade, mas, ao que parece, esta não parece ser fonte importante de contaminação ambiental (Boxall et al., 2003).

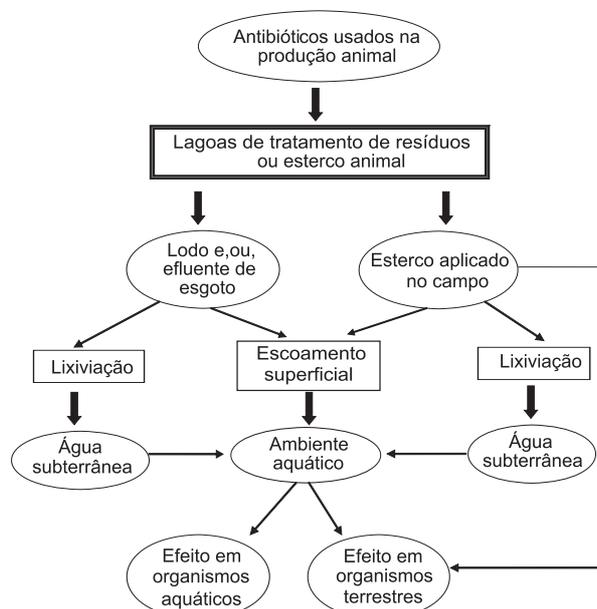
A quantidade de antibióticos excretada varia com o tipo de substância, a dosagem, a espécie e a idade animal, entre outros fatores (Kemper, 2008). Não obstante, até 95 % dos ingredientes ativos administrados aos animais podem ser integralmente eliminados sem sofrer qualquer metabolização no trato digestivo animal (Sarmah et al., 2006). Mesmo quando a molécula é em grande parte metabolizada, alguns dos produtos de degradação excretados podem permanecer bioativos (Thiele-Bruhn, 2003). Num panorama geral sobre a intensidade de metabolismo dos principais grupos de antibióticos no organismo animal, verifica-se que as tetraciclina e os macrolídeos apresentam baixa taxa de metabolismo (< 20 % da dose administrada, Quadro 2), enquanto as lincosamidas, as fluoroquinolonas e as sulfonamidas apresentam moderada a elevada taxa de metabolismo (> 20 % da dose). Já os aminoglicosídeos têm comportamento bastante variável (Quadro 2).

As principais vias de contaminação de ambientes terrestres e aquáticos com resíduos de fármacos de uso veterinário são apresentadas na figura 1. Uma vez no solo, a lixiviação, o escoamento superficial e a erosão podem transportar adiante esses resíduos, atingindo os cursos d'água (Hirsch et al., 1999). Além disso, pequenas concentrações de antibióticos, de uso humano e animal, são comumente encontradas em amostras de lodo ou efluente provenientes de estações de tratamento de esgoto dos centros urbanos (Watkinson et al., 2007). A disposição final desses efluentes nos cursos d'água ou o aproveitamento agrícola do efluente ou do lodo como fertilizantes orgânicos representam importante fonte de exposição do ambiente a ampla gama de fármacos de uso humano e, ou, animal (Giger et al., 2003; Kim et al., 2007).

**Quadro 2. Taxa de metabolismo dos principais grupos de antibióticos empregados na produção animal**

Grupo farmacológico	Taxa de metabolismo no organismo animal
Tetraciclínas	Baixa
Macrolídeos	Baixa
Aminoglicosídeos	Baixa a elevada
Lincosamidas	Moderada
Fluoroquinolonas	Moderada a elevada
Sulfonamidas	Elevada

<sup>(1)</sup> Baixa: < 20 %; Moderada: de 20 a 80 %; Elevada: > 80 % da dose administrada. Fonte: Boxall et al. (2004).



**Figura 1. Principais vias de exposição ambiental aos fármacos de uso veterinário (Adaptado de Sarmah et al., 2006).**

Resíduos de diversos fármacos de uso veterinário têm sido detectados em amostras de solo (Hamscher et al., 2002; Heberer, 2002; Thiele-Bruhn, 2003; Martínez-Carballo et al., 2007), água superficial (Hirsch et al., 1999; Kolpin et al., 2002) e lençol freático (Hirsch et al., 1999; Campagnolo et al., 2002). Informações sobre a ocorrência e as concentrações médias de resíduos dos principais antibióticos veterinários em diferentes matrizes ambientais encontram-se no quadro 3. De modo geral, as concentrações ambientais são relativamente baixas ( $\text{ng}$  ou  $\mu\text{g}$  por  $\text{kg}^{-1}$  ou  $\text{L}^{-1}$ ), sendo consideradas insuficientes para ocasionar efeitos tóxicos agudos aos organismos expostos (Boxall et al., 2003). No entanto, efetivamente pouco se sabe sobre qual(ais) o(s) efeito(s) crônico(s) da exposição a baixas concentrações desses resíduos em longo prazo; qual(ais) o(s) efeito(s) em

espécies que não as poucas já estudadas; e qual(ais) o(s) impacto(s) ambiental(is) oriundo(s) dos produtos de degradação desses antibióticos (Sarmah et al., 2006). Ademais, efeitos tóxicos crônicos podem ocorrer mesmo para fármacos de baixa persistência no ambiente [meia-vida ( $t_{1/2}$ ) < 5 dias], considerando-se que esses compostos sejam nele continuamente usados e liberados (Daughton & Ternes, 1999).

Clortetraciclina, oxitetraciclina, enrofloxacin, amoxicilina, florfenicol, lincomicina, tilosina, sulfadiazina e trimetoprina são algumas das moléculas de antibióticos que apresentam alto potencial de disseminação no ambiente, devido ao uso em criações animais intensivas e, ou, na aquicultura, à rota de administração principalmente tópica ou oral e às baixas taxas de metabolismo no organismo animal (Boxall et al., 2003). No Reino Unido, em estudo recente, amoxicilina, benzilpenicilina, trimetoprina e sulfadiazina foram algumas das substâncias classificadas como prioritárias para realização de estudos de monitoramento ambiental, em razão do uso intenso, do potencial de transporte no ambiente e da toxidez desses compostos (Capleton et al., 2006). Na Coreia do Sul, 20 fármacos de uso veterinário foram selecionados como altamente prioritários para fins de monitoramento no meio aquático, sendo a grande maioria pertencente à classe dos antibióticos, como, por exemplo, amoxicilina, florfenicol, oxitetraciclina, tilosina e virginiamicina (Kim et al., 2008).

Na Alemanha, resíduos de antibióticos do grupo das tetraciclínas,  $\beta$ -lactâmicos e fluoroquinolonas foram detectados em poucas ou mesmo nenhuma das amostras de água analisadas, devido à forte sorção que as tetraciclínas apresentam às partículas orgânicas e, ou, minerais do solo/sedimento e à baixa estabilidade dos  $\beta$ -lactâmicos no ambiente (Christian et al., 2003). Outra hipótese aventada para a ausência de tetraciclínas foi a sua elevada taxa de fotodegradação, com valores de meia-vida de apenas algumas horas (Webb, 2004). Em contrapartida, nessas mesmas amostras, resíduos de moléculas do grupo das sulfonamidas, macrolídeos e lincosamidas foram detectados com maior frequência (Christian et al., 2003). A origem desses resíduos foi atribuída à disposição de esgoto tratado nos cursos d'água.

Muitos dos ingredientes ativos (antibióticos) de uso rotineiro nas criações animais não foram ainda investigados quanto ao seu potencial de atingir o ambiente, seu comportamento e possível impacto ambiental (Díaz-Cruz et al., 2003; Boxall et al., 2003). No ambiente, coexistem as moléculas originais e seus metabólitos, sendo estes, geralmente, menos tóxicos que a molécula original. No entanto, em alguns casos, como para a tetraciclina, os produtos de degradação podem ser tão ou até mesmo mais tóxicos que o composto original (Halling-Sørensen et al., 2002; Boxall, 2004), o que ilustra a importância de compreender detalhadamente o comportamento e a dinâmica dos agentes antimicrobianos e de seus resíduos no ambiente.

**Quadro 3. Ocorrência dos principais antibióticos de uso veterinário no ambiente**

Grupo Farmacológico	Antibiótico	Concentração Média	Matriz	Localidade	Referência		
β-lactâmicos	Amoxicilina	< 10 ng L <sup>-1</sup>	Água Superficial	Noroeste Alemanha	Christian et al. (2003)		
	Piperacilina	até 15 ng L <sup>-1</sup>	Água Superficial	Noroeste Alemanha	Christian et al. (2003)		
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacina	0,28 µg kg <sup>-1</sup> 5ng L <sup>-1</sup>	Esterco Animal Água Superficial	Reino Unido Noroeste Alemanha	Boxall et al. (2005) Christian et al. (2003)		
	Enrofloxacin	2,8 mg kg <sup>-1</sup>	Esterco de Frango	Áustria	Martínez-Carballo et al. (2007)		
Macrolídeos	Azitromicina	até 13 ng L <sup>-1</sup>	Água Superficial	Noroeste Alemanha	Christian et al. (2003)		
	Claritromicina	até 20 ng L <sup>-1</sup>	Água Superficial	Noroeste Alemanha	Christian et al. (2003)		
	Clindamicina	até 30 ng L	Água Superficial	Noroeste Alemanha	Christian et al. (2003)		
	Eritromicina	até 300 ng L <sup>-1</sup> até 1,70 µg L <sup>-1</sup>	Água Superficial Água Superficial	Noroeste Alemanha Alemanha	Christian et al. (2003) Hirsch et al. (1999)		
	Roxitromicina	até 30 ng L <sup>-1</sup>	Água Superficial	Noroeste Alemanha	Christian et al. (2003)		
	Tilosina	90 ng L <sup>-1</sup>	Água Superficial	Noroeste Alemanha	Christian et al. (2003)		
	Lincomicina	8,5 µg kg <sup>-1</sup> 21,1 µg L <sup>-1</sup>	Solo Água Superficial	Reino Unido Reino Unido	Boxall et al. (2005) Boxall et al. (2005)		
Sulfonamidas	Trimetoprina	até 71 ng L <sup>-1</sup> até 0,20 µg L <sup>-1</sup> até 17mg kg <sup>-1</sup> 0,5 µg kg <sup>-1</sup>	Água Superf Água Superficial Esterco de Frango Solo	Noroeste Alemanha Alemanha Áustria Reino Unido	Christian et al. (2003) Hirsch et al. (1999) Martínez-Carballo et al. (2007) Boxall et al. (2005)		
		Sulfametoaxazole	até 98 ng L <sup>-1</sup> 0,22 µg L <sup>-1</sup> 1,02 µg L <sup>-1</sup> 0,47 µg L <sup>-1</sup>	Água Superficial Água Subterrânea Água Superficial Água Subterrânea	Noroeste Alemanha EUA EUA Alemanha	Christian et al. (2003) Lindsey et al. (2001) Lindsey et al. (2001) Hirsch et al. (1999)	
			Sulfadimetoxina	0,06-15 µg L <sup>-1</sup> 390 µg kg <sup>-1</sup>	Água Superficial Esterco Bovino	EUA Itália	Lindsey et al. (2001) De Liguoro et al. (2007)
				Sulfametazina	0,22 µg L <sup>-1</sup> 0,16 µg L <sup>-1</sup> 2 µg kg <sup>-1</sup> 1,2 mg kg <sup>-1</sup>	Água Superficial Água Subterrânea Solo Planta (Milho)	EUA Alemanha Alemanha EUA
Sulfatiazole	0,08 µg L <sup>-1</sup>		Água Superficial		EUA	Lindsey et al. (2001)	
Sulfadiazina	51 mg kg <sup>-1</sup> 91 mg kg <sup>-1</sup>	Esterco de Frango Esterco de Peru	Áustria	Martínez-Carballo et al. (2007)			
Tetracilinas	Clortetraciclina	0,15 µg L <sup>-1</sup> 4,6-7,3 µg kg <sup>-1</sup> até 46 mg kg <sup>-1</sup>	Água Superficial Solo (0-30 cm) Esterco de Suíno	EUA Norte Alemanha Áustria	Lindsey et al. (2001) Hamscher et al. (2002) Martínez-Carballo et al. (2007)		
		Oxitetraciclina	0,07-1,34 µg L <sup>-1</sup> 71,7 µg L <sup>-1</sup> 27 µg kg <sup>-1</sup> até 29 mg kg <sup>-1</sup>	Água Superficial Runoff Solo Esterco de Suíno	EUA Inglaterra Noroeste Alemanha Áustria	Lindsey et al. (2001) Kay et al. (2005a) Pawelzick et al. (2004) Martínez-Carballo et al. (2007)	
	Sulfametoaxazole		até 98 ng L <sup>-1</sup> 0,22 µg L <sup>-1</sup> 1,02 µg L <sup>-1</sup> 0,47 µg L <sup>-1</sup>	Água Superficial Água Subterrânea Água Superficial Água Subterrânea	Noroeste Alemanha EUA EUA Alemanha	Christian et al. (2003) Lindsey et al. (2001) Lindsey et al. (2001) Hirsch et al. (1999)	
		Sulfadimetoxina	0,06-15 µg L <sup>-1</sup> 390 µg kg <sup>-1</sup>	Água Superficial Esterco Bovino	EUA Itália	Lindsey et al. (2001) De Liguoro et al. (2007)	
Sulfametazina			0,22 µg L <sup>-1</sup> 0,16 µg L <sup>-1</sup> 2 µg kg <sup>-1</sup> 1,2 mg kg <sup>-1</sup>	Água Superficial Água Subterrânea Solo Planta (Milho)	EUA Alemanha Alemanha EUA	Lindsey et al. (2001) Hirsch et al. (1999) Hamscher et al. (2005) Dolliver et al. (2007)	
		Sulfatiazole	0,08 µg L <sup>-1</sup>	Água Superficial	EUA	Lindsey et al. (2001)	
Sulfadiazina	51 mg kg <sup>-1</sup> 91 mg kg <sup>-1</sup>	Esterco de Frango Esterco de Peru	Áustria	Martínez-Carballo et al. (2007)			
Tetracilinas	Clortetraciclina	0,15 µg L <sup>-1</sup> 4,6-7,3 µg kg <sup>-1</sup> até 46 mg kg <sup>-1</sup>	Água Superficial Solo (0-30 cm) Esterco de Suíno	EUA Norte Alemanha Áustria	Lindsey et al. (2001) Hamscher et al. (2002) Martínez-Carballo et al. (2007)		
		Oxitetraciclina	0,07-1,34 µg L <sup>-1</sup> 71,7 µg L <sup>-1</sup> 27 µg kg <sup>-1</sup> até 29 mg kg <sup>-1</sup>	Água Superficial Runoff Solo Esterco de Suíno	EUA Inglaterra Noroeste Alemanha Áustria	Lindsey et al. (2001) Pawelzick et al. (2004) Martínez-Carballo et al. (2007)	

## COMPORTAMENTO E DINÂMICA DE ANTIBIÓTICOS NO AMBIENTE

Diversos processos físicos, químicos e biológicos regulam o comportamento e o destino dos compostos antimicrobianos no ambiente, assim como de outros xenobióticos. Após o composto de interesse atingir o solo, os processos de sorção, transformação (degradação) e transporte (lixiviação e escoamento superficial) serão os principais responsáveis por ditar seu destino final no ambiente (Sarmah et al., 2006). Esses processos são, por sua vez, governados pelas propriedades físico-químicas da molécula do antibiótico (estrutura molecular, tamanho, forma, solubilidade, especiação, hidrofobicidade etc.) e do solo (pH, textura, matéria orgânica, etc.), além também das condições edafoclimáticas locais (Sarmah et al., 2006; Kemper, 2008).

Os valores de algumas propriedades físico-químicas dos principais grupos de antibióticos de uso veterinário estão apresentados no quadro 4. Esses compostos são representados por moléculas anfóteras, com vários grupos funcionais ionizáveis (diferentes valores de  $pK_a$ ), massas molares bastante variáveis (172 a 916 g mol<sup>-1</sup>) e baixos potenciais de volatilização (constante de Henry < 4,1 x 10<sup>-8</sup> Pa m<sup>3</sup> mol<sup>-1</sup>, pressão de vapor < 1,1 x 10<sup>-11</sup> mm Hg). Em relação aos pesticidas, que são as moléculas mais estudadas do ponto de vista de comportamento ambiental, os antibióticos apresentam, de forma geral, maiores valores de solubilidade em água e menores valores de coeficiente de partição octanol-água (Log  $K_{ow}$ ), provavelmente devido à presença de muitos grupos funcionais ionizáveis, o que sugere que essas moléculas apresentam menor potencial de bioacumulação e maior mobilidade no solo, em razão do seu menor caráter hidrofóbico.

Algumas moléculas de antibióticos são mais hidrofóbicas (ou menos polares, como é o caso de alguns macrolídeos aminoglicosídeos e  $\beta$ -lactâmicos), enquanto outras são aminoglicosídeos bastante solúveis e, ou, se dissociam a valores de pH encontrados no ambiente (ou mais polares, como é o caso das tetraciclina e alguns  $\beta$ -lactâmicos), apresentando com isso diferentes potenciais de sorção ( $K_d$  e  $K_{oc}$ , em que  $K_d$  = coeficiente de sorção e  $K_{oc}$  = coeficiente de sorção normalizado em relação ao teor de carbono orgânico do solo, sendo  $K_{oc} = K_d \times 100/\% C_{org}$ ) e de mobilidade no solo (Thiele-Bruhn, 2003) (Quadro 5). Além disso, um mesmo composto pode apresentar potencial de sorção bastante variável, dependendo das propriedades físico-químicas dos solos (Boxall et al., 2004), como pH da solução do solo, quantidade e qualidade da matéria orgânica e da fração mineral do solo (Thiele-Bruhn, 2003). Por exemplo, para a enrofloxacin, os valores de coeficientes de sorção ( $K_d$ ) variam em até 30 vezes para diferentes classes de solos (Boxall et al., 2004). Apesar dessa variação, os valores de  $K_d$  da enrofloxacin em solos são altos ( $K_d \gg 5 \text{ L kg}^{-1}$ ), conferindo à molécula um baixo potencial de mobilidade no perfil do solo. Contudo, devido a esse elevado potencial de sorção, a enrofloxacin pode ser carregada junto aos sedimentos do solo durante os processos de erosão.

Em resumo, pode-se dizer que compostos mais móveis e com relativa persistência ( $K_d < 5 \text{ L kg}^{-1}$  e  $t_{1/2} > 21$  dias), como é o caso da sulfadiazina (Quadro 5), podem ser lixiviados e atingir o lençol freático, ou as águas de drenagem ou de enxurrada, enquanto aqueles com elevado potencial de sorção ( $K_d > 5 \text{ L kg}^{-1}$ ), como é o caso da clortetraciclina e da enrofloxacin (Quadro 5), tendem a se acumular nas camadas superficiais do solo, onde a taxa de desorção torna-se relevante para entender o seu comportamento ambiental, principalmente no que se refere à sua

**Quadro 4. Valores de algumas propriedades físico-químicas dos principais grupos de antibióticos em uso na produção animal**

Grupo farmacológico	Massa molar	Solubilidade em água	Log $K_{ow}$	$pK_a$ (25 °C)	Constante de Henry	Pressão de vapor
	g mol <sup>-1</sup>	mg L <sup>-1</sup>			Pa m <sup>3</sup> mol <sup>-1</sup>	mm Hg
Tetraciclina	444,5 a 527,6	230 a 52000	-1,3 a 0,05	3,3 / 7,7 / 9,3	1,7x10 <sup>-23</sup> a 4,8x10 <sup>-22</sup>	1,6x10 <sup>-28</sup> a 6,3x10 <sup>-30</sup>
Sulfonamidas	172,2 a 300,3	7,5 a 1500	-0,1 a 1,7	2 a 3/4,5 a 10,6	1,3x10 <sup>-12</sup> a 1,8x10 <sup>-8</sup>	1,1x10 <sup>-11</sup> a 3,6x10 <sup>-11</sup>
Aminoglicosídeos	332,4 a 615,6	10 a 500	-8,1 a -0,8	6,9 a 8,5	8,5x10 <sup>-12</sup> a 4,1x10 <sup>-8</sup>	1,6x10 <sup>-28</sup>
$\beta$ -lactâmicos	334,4 a 470,3	22 a 10100	0,9 a 2,9	2,7	2,5x10 <sup>-19</sup> a 1,2x10 <sup>-12</sup>	1,7x10 <sup>-18</sup> a 1,2x10 <sup>-19</sup>
Macrolídeos	687,9 a 916,1	0,45 a 15	1,6 a 3,1	7,7 a 8,9	7,8x10 <sup>-36</sup> a 2,0x10 <sup>-26</sup>	nd <sup>(1)</sup>
Fluoroquinolonas	229,5 a 417,6	3,2 a 17790	-1,0 a 1,6	8,6	5,2x10 <sup>-17</sup> a 3,2x10 <sup>-8</sup>	2,1x10 <sup>-13</sup> a 8,4x10 <sup>-14</sup>

<sup>(1)</sup> nd: não disponível. Fontes: Thiele-Bruhn (2003), Sarmah et al. (2006) e Park & Choi (2008).

**Quadro 5. Coeficientes de adsorção e persistência no solo dos principais antibióticos**

Composto	Textura/matriz	pH	C org	K <sub>d</sub>	K <sub>oc</sub>	Meia-vida
			%	L kg <sup>-1</sup>	L kg <sup>-1</sup>	dia
Clortetraciclina	franco-argilosa, franco-arenosa	-	-	1.280 a 2.386	-	> 30
Enrofloxacina	argilosa	4,9	1,63	3.037	186.340	-
Tilosina	franco-argilosa, franco-arenosa	-	2,2 a 4,4	66 a 92	-	< 8
Sulfadiazina	Solo, argila, fração areia	6,7 a 7,0	1,6 a 4,4	1,4 a 2,8	37 a 125	-
Benzilpenicilina	-	-	-	-	-	< 3 h
Procaína Virginiamicina	-	-	-	-	-	> 64

Fonte: Sarmah et al. (2006) e Boxall et al. (2002).

remobilização à microbiota do solo. Apesar das variações nas quantidades sorvidas para as diferentes classes de solo, antibióticos do grupo das tetraciclina e fluoroquinolonas apresentam elevados coeficientes de sorção ( $K_d = 70$  a  $5.000 \text{ L kg}^{-1}$ ) e são considerados imóveis no perfil dos solos (Tolls, 2001). Já os compostos do grupo das sulfonamidas, como a sulfametazina, apresentaram baixa afinidade às partículas do solo ( $K_d = 0,2$  a  $2 \text{ L kg}^{-1}$ ) e, portanto, são considerados móveis no perfil do solo. Isso pode ser ratificado pelas observações de que resíduos de sulfonamidas foram detectados em quatro amostras de águas subterrâneas (Hirsch et al., 1999) e de que resíduos de tetraciclina não foram encontrados nas mesmas amostras de águas superficiais ou subterrâneas analisadas (Christian et al., 2003). Um estudo com lisímetros, que avaliou a lixiviação da oxitetraciclina, da sulfacoloropiridazina e da tilosina após aplicação de esterco de suíno, mostrou que apenas a sulfacoloropiridazina foi encontrada na água percolada, sendo esse composto representante do grupo farmacológico das sulfonamidas (Kay et al., 2005b).

O valor de  $K_d$  para os antibióticos também varia com o tipo de solo. No entanto, as variações nas quantidades sorvidas não estão necessariamente correlacionadas com o teor de carbono orgânico dos solos, como é observado para a maioria das substâncias orgânicas hidrofóbicas, como os pesticidas e outros poluentes aromáticos (Tolls, 2001; Boxwall et al., 2003). Esse fato se justifica em razão de os agentes antibióticos serem, em geral, moléculas grandes, complexas e com grupos multifuncionais ionizáveis em valores de pH ambientalmente relevantes (Cunningham, 2004), o que restringe a importância do papel da partição hidrofóbica no processo de sorção. Portanto, apesar de a sorção dos antibióticos à fração orgânica do solo ser mais relevante do que aos minerais de argila, o uso do valor de  $K_{oc}$ , que normaliza o coeficiente de sorção exclusivamente ao teor de carbono orgânico do solo como forma de expressar o potencial de sorção do produto independentemente da influência do solo, parece não ser adequado para os antibióticos, ou pelo menos para a maioria deles (Thiele-Bruhn, 2003).

A literatura enfatiza a importância dos processos de troca catiônica, da adsorção às superfícies dos minerais de argila, das reações de complexação com íons metálicos e das pontes de H para a sorção dos antibióticos (Tolls, 2001). Para as tetraciclina, por exemplo, o principal mecanismo envolvido foi a troca catiônica, e o potencial de sorção foi diretamente influenciado pelo pH do meio e pela capacidade de troca de cátions dos minerais de argila predominantes na matriz do solo (Sassman & Lee, 2005). A sorção da tetraciclina também foi influenciada pela força iônica do meio, sendo os maiores potenciais de sorção observados na presença de cátions de maior valência ( $\text{Ca}^{2+}$  em vez de  $\text{Na}^+$ , por exemplo), devido à formação de complexos entre a tetraciclina e os cátions multivalentes (Thiele-Bruhn, 2003). Já a sorção da norfloxacina em solos tropicais altamente intemperizados, ou seja, com cargas variáveis, diminuiu com a presença de ácidos orgânicos de baixo peso molecular (ácido cítrico, ácido málico, etc.) na solução do solo. Isso deveu-se, primariamente, à dissolução e à complexação do Al ( $\text{Al}^{3+}$ ) por esses ácidos orgânicos, o qual competiu pelos sítios de troca catiônica ativos do solo, resultando em menor sorção do antibiótico (Zhang & Dong, 2008).

As sulfonamidas apresentam caráter ácido em condições naturais de pH e, portanto, os valores de  $K_d$  aumentaram consideravelmente (de  $< 1$  a  $30 \text{ L kg}^{-1}$ ) com a diminuição nos valores de pH (de 8 a 4), devido à neutralização de suas moléculas, que são protonadas em valores menores de pH (Thiele-Bruhn, 2003). Por outro lado, em valores maiores de pH ( $> \text{p}K_a + 1$ ), a maioria das moléculas ( $> 90 \%$ ) encontra-se na forma aniônica, sendo repelida eletrostaticamente pela superfície coloidal dos solos. A sorção da sulfathiazola à fração orgânica do solo também é largamente influenciada pelo valor do pH, responsável pela especiação iônica dos substratos envolvidos na reação (Kahle & Stamm, 2007). Neste caso, independentemente dos diferentes substratos orgânicos e tempos de contato avaliados, maiores valores de pH resultaram em menor sorção:  $K_{oc} = 100\text{--}10.000 \text{ kg kg}^{-1}$  para valores de pH  $< 5$  e  $K_{oc} =$

10–1.000 kg kg<sup>-1</sup> para valores de pH > 7 (Kahle & Stamm, 2007). O potencial de sorção dos antibióticos também varia com a mineralogia do solo, normalmente observado na seguinte ordem: caulinita (não expansível, mineral do tipo 1:1) < illita (não expansível, mineral do tipo 2:1) < vermiculita e montmorilonita (expansíveis, minerais do tipo 2:1) (Tolls, 2001; Thiele-Bruhn, 2003). Isso enfatiza a importância do mecanismo de troca catiônica para a sorção dos antibióticos, uma vez que esta também corresponde à ordem crescente dos minerais quanto à sua capacidade de troca de cátions (CTC).

Outro ponto relevante, porém pouco explorado, refere-se ao fato de que os metabólitos podem ter comportamento sortivo diferenciado, tal qual é o caso dos metabólitos oriundos da degradação da clortetraciclina (Thiele-Bruhn, 2003). Isso torna-se particularmente importante quando estes permanecem ainda bioativos no ambiente. Além disso, é válido acrescentar que a solução do solo pode apresentar concentrações elevadas de carbono orgânico dissolvido (COD) e as associações dos resíduos de antibióticos com COD podem incrementar a sua mobilidade e transporte (Tolls, 2001; Kay et al., 2005c). Ademais, mesmo moléculas fortemente sorvidas, como as tetraciclina, podem eventualmente ser transportadas na solução, através do rápido fluxo preferencial que ocorre nos macroporos (Thiele-Bruhn, 2003).

A persistência de xenobióticos no ambiente depende de diversos fatores, como as condições de oxidação, temperatura, umidade e atividade microbiana (Loke et al., 2000). Diversos antibióticos, como as tetraciclina, sulfonamidas, quinolonas e olaquinox, são suscetíveis a processos abióticos de degradação, como a hidrólise e a fotodegradação (Halling-Sørensen et al., 2003; Sarmah et al., 2006), mas o processo de fotodegradação no solo não parece ser relevante (Thiele-Bruhn, 2003).

A transformação dos xenobióticos no solo é geralmente governada pela atividade microbiana, ou seja, muitos dos antibióticos são sensíveis às reações enzimáticas mediadas pela microbiota do solo (Thiele-Bruhn, 2003). Os macrolídeos, como a tilosina e as penicilinas são moléculas rapidamente degradadas (Ingerslev & Halling-Sørensen, 2001; Thiele-Bruhn, 2003); estas últimas são pouco persistentes em razão da baixa estabilidade do anel da molécula, que pode ser quebrado pela enzima  $\beta$ -lactamase, bastante comum em bactérias, ou, então, via hidrólise (Christian et al., 2003). Por outro lado, concentrações residuais de 15  $\mu$ g kg<sup>-1</sup> de sulfadimidina e de 390  $\mu$ g kg<sup>-1</sup> de sulfadimetoxina foram encontradas no solo após sete meses da fertilização com esterco líquido de porco (Christian et al., 2003) e após três meses de maturação do esterco bovino (De Liguoro et al., 2007), respectivamente, indicando a elevada estabilidade dessas moléculas nas matrizes estudadas.

A hidrólise do ceftiofur, em meio aquoso, foi bastante influenciada pelos valores de pH, com  $t_{1/2}$  em torno de quatro dias para pH ~ 9 e em torno de 100 dias para pH ~ 5 (Gilbertson et al., 1990). Neste mesmo trabalho, a degradação deste composto foi bastante rápida para as amostras de esterco não esterilizadas, enquanto a sua degradação foi inibida nas amostras de esterco esterilizadas, ressaltando a importância da atividade microbiana no processo de transformação dessas moléculas no ambiente. Torna-se importante salientar a influência da temperatura no processo, uma vez que a taxa de degradação do ceftiofur, via hidrólise, aumentou expressivamente com a elevação da temperatura de 22 para 47 °C, em condições controladas (Gilbertson et al., 1990). Já os valores de  $t_{1/2}$  do ivermectin em solos variaram de 7 a 14 dias para o período de verão e de 91 a 217 dias para o período de inverno, reforçando a influência direta da temperatura na maior ou menor persistência desse resíduo no ambiente (Halley et al., 1993). Antibióticos com valores de  $t_{1/2}$  > 60 dias são considerados muito persistentes (Boxall et al., 2002), ao passo que aqueles compostos com  $t_{1/2}$  > 14 dias podem apresentar problemas ambientais, como a lixiviação.

Outros pontos relevantes devem também ser considerados: (a) a sorção e, ou, fixação das moléculas de antibióticos às superfícies organominerais ou aos poros da matriz do solo podem torná-las inacessíveis à biodegradação (Thiele-Bruhn, 2003); (b) alguns metabólitos também podem apresentar ação antimicrobiana, conforme verificado para diversos metabólitos das fluoroquinolonas; e (c) a taxa de biodegradação em campo pode ser bastante distinta daquela obtida em condições controladas de laboratório, devido à variabilidade, à complexidade e ao dinamismo das interações que ocorrem no campo (Sarmah et al., 2006).

## IMPACTO DOS ANTIBIÓTICOS EM ORGANISMOS TERRESTRES E AQUÁTICOS

Thiele-Bruhn (2003) e Sarmah et al. (2006) sintetizaram as principais referências sobre os efeitos de antibióticos farmacêuticos em organismos terrestres e aquáticos e em diferentes espécies de plantas. De modo geral, a maioria dos dados de toxidez disponível na literatura avalia efeitos agudos decorrentes da exposição em curto prazo, por exemplo, a letalidade, sendo que esses ensaios foram conduzidos em laboratório e, mais importante, em concentrações acima do que seria esperado em condições ambientais reais (Sarmah et al., 2006). Portanto, efetivamente pouco se sabe sobre os problemas de ecotoxicidade derivados da exposição prolongada a baixas dosagens de antibióticos e, ou, a mistura de diversos resíduos, assim como se desconhecem os impactos causados pelos

metabólitos, uma vez que estes podem também apresentar ação biocida, conforme verificado para os produtos de degradação da enrofloxacina e da tetraciclina (Sarmah et al., 2006).

Os testes de toxidez aguda para espécies aquáticas foram conduzidos principalmente com crustáceos e peixes. As concentrações tóxicas agudas situaram-se na faixa de  $\text{mg L}^{-1}$ , ou seja, em concentrações muito acima daquelas normalmente encontradas nesse tipo de ambiente ( $\text{ng}$  ou  $\mu\text{g L}^{-1}$ ) (Lanzky & Halling-Sørensen, 1997; Migliore et al., 1997). Por exemplo, para três espécies de algas, os antibióticos amoxicilina e sarafloxicina apresentaram concentrações tóxicas ( $\text{CE}_{50}$ ) inferiores a  $0,1 \text{ mg L}^{-1}$ , enquanto as da sulfadiazina, flumequina, ácido oxolínico e oxitetraciclina situaram-se entre  $0,1$  e  $1,0 \text{ mg L}^{-1}$  (Holten-Lutzhøft et al., 1999).

Wollenberger et al. (2000), avaliando a toxidez aguda e crônica de nove antibióticos de uso veterinário (incluindo oxitetraciclina, tetraciclina, sulfadiazina e tilosina) em *Daphnia magna*, não observaram efeitos agudos em concentrações ambientalmente relevantes. Os compostos mais tóxicos foram ácido oxolínico e tiamulina, com valores de toxidez aguda ( $\text{CE}_{50}$ , 48 h) iguais a  $4,6$  e  $40 \text{ mg L}^{-1}$ , respectivamente. Efeitos tóxicos à reprodução (toxidez crônica) foram observados para oxitetraciclina, sulfadiazina, tetraciclina e tiamulina, mas apenas em altas concentrações (de  $5$  a  $50 \text{ mg L}^{-1}$ ). Segundo esses autores, a eventual ocorrência de efeitos tóxicos de antibióticos em crustáceos, na natureza, poderia ser consequência da ação desses resíduos nos organismos que fazem parte da cadeia alimentar desses animais, visto que a toxidez dos antibióticos a bactérias e microalgas é duas a três ordens de magnitude inferiores àquela encontrada em níveis tróficos superiores.

O impacto da exposição toxicológica aos agentes antimicrobianos não responde, necessariamente, a uma relação “dose-efeito” linear, e a exposição de diversos organismos a baixas dosagens, em longo prazo (exposição crônica), pode atuar de maneira diferenciada da exposição aguda, ou seja, sem efeitos biológicos quantificáveis de imediato (Collier, 2007). Assim, os testes de toxidez aguda talvez não sejam os mais apropriados para determinar os efeitos dos antibióticos nos organismos, uma vez que, frequentemente, os impactos tornam-se evidentes com a extensão do período de incubação (Alexy et al., 2004; Carlsson et al., 2006).

Alexy et al. (2004) avaliaram a toxidez de diferentes antibióticos (tetraciclina, ampicilina, cloranfenicol, estreptomicina, entre outros) à espécie *Vibrio harveyi*. Após breve período de incubação, quase nenhum efeito tóxico foi observado quando a bioluminescência foi utilizada como ponto final de avaliação (*endpoint*). No ensaio de longo prazo, entretanto, em que a reprodução foi utilizada como *endpoint*, observaram-se efeitos tóxicos para quase todos os compostos avaliados, em concentrações ambientalmente relevantes (Alexy et

al., 2004). Para diversos antibióticos, em estudos conduzidos em laboratório, houve inibição do crescimento microbiano em concentrações de antibióticos compatíveis com aquelas encontradas em efluentes de hospitais, ilustrando o potencial desses resíduos em impactar a estrutura da população microbiana do meio (Alexy et al., 2004).

Os antibióticos também podem ser absorvidos pelas plantas, interferindo eventualmente em seu crescimento e desenvolvimento, além de serem com isso transferidos aos organismos que delas se alimentam. O efeito desses compostos sobre o desenvolvimento vegetal depende de vários fatores, como: natureza do composto, concentrações envolvidas, cinética de sorção e mobilidade do produto (Jjemba, 2002). Por exemplo, Boxall et al. (2006) observaram que os compostos florfenicol, levamisole e trimetoprina foram encontrados em folhas de alface, enquanto os compostos diazinon, enrofloxacina, trimetoprina e florfenicol foram detectados apenas nas raízes de cenoura. No entanto, todas as concentrações encontradas situaram-se abaixo dos valores de ingestão diária aceitável, representando baixo risco aos consumidores. Convém salientar que a maioria dos estudos relatando efeitos negativos no desenvolvimento vegetal foi realizada *in vitro*, em concentrações pouco prováveis em condições normais de campo (Jjemba, 2002).

Em um estudo de absorção, as espécies vegetais *Panicum miliaceum* (painço), *Pisum sativum* (ervilha) e *Zea mays* (milho) acumularam grande quantidade de sulfadimetoxina (até  $2.070 \mu\text{g g}^{-1}$  de material vegetal), com expressivas diferenças entre as raízes e a parte aérea (concentrações 2 a 20 vezes maiores nas raízes) (Migliore et al., 1995). Migliore et al. (2003) observaram, a partir de concentrações de  $100 \mu\text{g L}^{-1}$ , efeitos tóxicos da enrofloxacina no desenvolvimento de raízes, cotilédones e folhas de várias espécies vegetais cultivadas, como feijão, pepino, alface e rabanete; as plantas foram capazes de converter parte da enrofloxacina absorvida em seu metabólito, a ciprofloxacina. Esses trabalhos enfatizam a importância de se monitorar a ocorrência de resíduos de antibióticos no ambiente terrestre (nos solos), pelo menos devido ao potencial de fitotoxidez e de bioacumulação em plantas cultivadas.

Biasi (1995) avaliou o efeito dos antibióticos ácido nalidíxico, cloranfenicol e estreptomicina na cultura do abacateiro *in vitro*. O cloranfenicol apresentou o maior efeito fitotóxico; houve redução da massa de calos a partir da concentração de  $12,5 \text{ mg L}^{-1}$  e na formação de calos a partir de  $50 \text{ mg L}^{-1}$ . Cascone et al. (2004) observaram efeitos negativos da flumequina – antibiótico largamente empregado na aquicultura – em raízes e folhas da planta aquática *Lemna minor*, em todas as concentrações testadas ( $50$  a  $1.000 \mu\text{g L}^{-1}$ ). Entretanto, em razão da capacidade da planta de absorver grande quantidade do composto em seus tecidos ( $0,72$  a  $13,93 \mu\text{g g}^{-1}$ , peso de material seco),

essa espécie pode ser uma boa opção para a remediação de ambientes aquáticos contaminados com resíduos de antibióticos (Cascone et al., 2004).

Ainda existem diversas lacunas no conhecimento a respeito da relevância da absorção de antibióticos pelas plantas em áreas adubadas com esterco animal. Nesse sentido, mais pesquisas são necessárias a fim de avaliar as quantidades de antibióticos absorvidas pelas diferentes culturas, as transformações dessas moléculas nos tecidos vegetais, a possível influência desses compostos no desenvolvimento das plantas e, por fim, as reais implicações dessa via de exposição para a saúde humana (Dolliver et al., 2007).

Outro ponto bastante relevante é o possível desenvolvimento de linhagens de bactérias resistentes aos antibióticos, principalmente em razão da contínua pressão de seleção exercida pela administração de baixas concentrações desses agentes (Chander et al., 2007). Nesse caso, o uso contínuo e prolongado de dosagens subletais de antibióticos e da subsequente disseminação do material fecal no solo poderia ocasionar o compartilhamento de plasmídeos extracromossômicos resistentes com aqueles dos organismos não resistentes (Thiele-Bruhn, 2003; Sarmah et al., 2006). Outra possibilidade é de que as baixas concentrações de resíduos de antibióticos transferidas ao solo pela aplicação de esterco animal contaminado favoreçam a seleção de populações resistentes (Schmitt et al., 2006). No entanto, a introdução direta de microrganismos resistentes, provenientes das fezes de animais tratados com antibióticos, parece ser mais importante para a resistência (Thiele-Bruhn, 2003) do que a indução em função da presença de resíduos de antibióticos no ambiente. Witte et al. (1999) e Chander et al. (2007) detalharam os mecanismos envolvidos na disseminação da resistência decorrente do uso de antibióticos como promotores de crescimento animal. Adicionalmente, outro aspecto importante dessa questão é que existe naturalmente no solo um reservatório de genes resistentes (Schmitt et al., 2006). Não se sabe ao certo se isso é um fenômeno natural ou é uma consequência da disseminação global de genes resistentes após anos do uso maciço de antibióticos, porém, em qualquer dos casos, esse fato evidencia a importância que o próprio ambiente pode desempenhar na problemática da resistência bacteriana aos antibióticos (Schmitt et al., 2006).

Em um exemplo concreto, bactérias isoladas de um solo de jardim adubado com esterco de gado de leite apresentaram uma frequência de resistência da ordem de 70 % aos antibióticos ampicilina, penicilina, tetraciclina, vancomicina e estreptomicina (Esiobu et al., 2002). Segundo esses autores, a população bacteriana resistente daquele solo derivou, mais provavelmente, de um dos seguintes fatores: (a) a existência intrínseca de resistência em função da presença de organismos produtores de antibióticos naquele solo; ou (b) a introdução de estirpes resistentes presentes no esterco animal usado como fonte de adubo.

A intensidade de exposição das bactérias aos agentes antibióticos influencia a amplitude de sua resistência, e a intensidade de exposição normalmente depende da origem dos tratamentos aos quais as bactérias foram submetidas. Por exemplo, bactérias oriundas de reator de estação de tratamento de esgoto apresentaram resistência aos antibióticos ciprofloxacina, tetraciclina, ampicilina, trimetoprina, eritromicina e sulfametoxazole, ao passo que aquelas bactérias isoladas do curso d'água receptor do efluente mostraram resistência à eritromicina e ampicilina (Costanzo et al., 2005). Esse mesmo trabalho mostrou que os antibióticos eritromicina, claritromicina e amoxicilina, na concentração de  $1.000 \mu\text{g L}^{-1}$ , reduziram de maneira expressiva a taxa de desnitrificação bacteriana, evidenciando o possível impacto negativo desses resíduos em bactérias de relevância ecológica. Em outro estudo realizado na Austrália, bactérias isoladas de amostras de água de tanque e de espécimes animais empregadas na aquicultura mostraram resistência generalizada aos antibióticos ampicilina, amoxicilina, cefalexina e eritromicina; resistência frequente aos antibióticos oxitetraciclina, tetraciclina, ácido nalidíxico e moléculas do grupo das sulfonamidas; e resistência pouco frequente aos antibióticos cloranfenicol, florfenicol, ceftiofur, ácido oxolínico, gentamicina e trimetoprina, além de outros (Akinbowale et al., 2006). Isso confirma a ocorrência de resistência bacteriana em meios como a aquicultura, evidenciando os riscos de transferência de bactérias resistentes ao homem por meio do consumo de produtos provenientes dessa fonte (Akinbowale et al., 2006).

Seveno et al. (2002) salientaram que há evidências crescentes da ocorrência de fenótipos resistentes em ambientes naturais, através de todos os mecanismos conhecidos de transferência genética. Uma das maiores preocupações mencionadas pelos autores corresponde precisamente à questão do uso de antibióticos em larga escala na produção animal, uma vez que isso tem levado à seleção de bactérias resistentes no intestino desses animais e, posteriormente, com a utilização do esterco, ocorre disseminação dos genes resistentes para a comunidade microbiana no solo.

Naturalmente, ainda existem diversas incertezas sobre o assunto, como: quais as consequências ambientais e à saúde humana da presença de organismos resistentes no ambiente, como e com que intensidade as bactérias presentes nos resíduos de origem animal podem transferir seus genes à microbiota natural do solo, além de outras (Sarmah et al., 2006).

A bioacumulação dos antibióticos é outra questão bastante interessante, sendo esse processo governado principalmente pelo caráter lipofílico da molécula, o qual pode ser expresso pelo coeficiente de partição n-octanol-água ( $K_{ow}$ , geralmente expresso na forma logarítmica). Moléculas orgânicas com valores de

$\log K_{ow} > 4,0$  tendem a acumular-se nos tecidos lipídicos (Lavorenti et al., 2003). Com relação aos antibióticos, pode-se dizer que: (a) poucas dessas moléculas apresentam valores de  $\log K_{ow} > 4,0$ ; (b) muitas delas comportam-se como ácidos e, ou, base fracas, sofrendo ionização nas condições de pH vigentes no ambiente; (c) muitos antibióticos são prontamente metabolizados a produtos mais polares, como os conjugados; (d) as concentrações encontradas no ambiente são baixas; e (e) inexitem observações práticas sugerindo sua bioacumulação em condições naturais (Webb, 2004). Portanto, ao que tudo indica, o potencial de bioacumulação ou de bioconcentração de antibióticos no ambiente é mínimo (Webb, 2004).

## NECESSIDADES E PERSPECTIVAS DA PESQUISA NOS AMBIENTES TROPICAIS

Os principais trabalhos desenvolvidos no Brasil a respeito do monitoramento de resíduos de fármacos foram compilados por Billa & Dezotti (2003), sendo que os dados disponíveis restringem-se a determinações de antilipêmicos, hormônios, anti-inflamatórios e alguns metabólitos em amostras de efluente de esgoto e, ou, de cursos d'água (Ternes et al., 1999; Stumpf et al., 1999). Por sua vez, estudos no País sobre a ocorrência de fármacos, mais especificamente antibióticos, em amostras de efluentes de esgoto e corpos hídricos, além de outras matrizes, são praticamente inexistentes (Reis Filho et al., 2007). Igualmente, existem poucos trabalhos investigando a presença de resíduos de antibióticos em alimentos (Denobile & Nascimento, 2004; Nero et al., 2007). Portanto, além dos escassos estudos de monitoramento, o País carece amplamente de informações sobre a dinâmica e o comportamento ambiental dos principais antibióticos de uso veterinário, além de avaliações de possíveis impactos desses resíduos nos organismos locais, aquáticos e terrestres.

Uma série de fatores interfere no comportamento desses compostos no ambiente, influenciando seu potencial de sorção e de degradação no solo e, portanto, seu potencial de disseminação aos corpos hídricos, entre outros. A quase totalidade dos trabalhos foi desenvolvida em condições de clima temperado. Expressivas diferenças de clima e solo são encontradas nos trópicos úmidos, como maior precipitação e temperatura, predominância de argilas de baixa atividade, com altos teores de óxidos de Fe e Al e menor percentagem de material orgânico, sendo este último normalmente mais recalcitrante em nossos solos. Todas essas características sugerem que o comportamento dos antibióticos deva ser distinto nas condições locais.

Em território brasileiro, predominam solos muito intemperizados, ricos em argilominerais 1:1 (caulinita) e em óxidos e hidróxidos de Fe e Al (gibsitita, hematita

e goetita), com baixa capacidade de troca de cargas e carga líquida dependente dos valores de pH (Fontes & Alleoni, 2006). Como exemplo dessa situação, a classe dos Latossolos – solos muito intemperizados e de baixa fertilidade – ocupa cerca de 38 % do território nacional. Isso sugere menor potencial de sorção para os antibióticos de uso veterinário, uma vez que o mecanismo de troca de cátions é importante para a sua sorção, e, conseqüentemente, maior disponibilidade do composto para ser degradado e, ou, transportado para recursos hídricos importantes ao homem. Por outro lado, é razoável esperar que as elevadas temperaturas e precipitações pluviiais predominantes nos trópicos favoreçam a degradação desses resíduos, tanto no meio aquático quanto no terrestre. Ademais, a sorção das moléculas de antibióticos nesses tipos de solos poderá variar significativamente com a mineralogia do solo, as condições de pH e a força iônica da solução do solo (Boxwall et al., 2002; Sarmah et al., 2006). Infelizmente, não obstante a importância da questão, estudos e levantamentos a esse respeito inexitem no Brasil.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

1. Fármacos vêm sendo introduzidos no ambiente há décadas, entretanto, apenas recentemente (nos últimos 10 anos), a ocorrência e o potencial impacto dessas moléculas no ambiente começaram a ser efetivamente investigados (Boxall, 2004). Muito pouco ainda se sabe a respeito do comportamento e dos possíveis impactos ao ambiente e à saúde humana resultantes da presença de resíduos de antibióticos de uso veterinário, mesmo nos países de clima temperado (Kemper, 2008).

2. No Brasil, pesquisas referentes ao comportamento de xenobióticos no ambiente são escassas. Mesmo para pesticidas, cujo comportamento e impacto ambiental vêm sendo intensivamente estudados desde 1960, são poucos os estudos realizados em nossas condições, principalmente aqueles de monitoramento, em escala de campo (Lavorenti et al., 2003). Assim, é fundamental que a pesquisa nacional atente e enverede esforços a fim de investigar detalhadamente a presença (monitoramento), o comportamento e o possível impacto ao homem e ao ambiente desses compostos, já que seu uso na produção animal é grande e esta é uma das atividades de maior destaque no agronegócio brasileiro.

3. Em comparação a outros poluentes orgânicos, em especial os pesticidas, os antibióticos de uso veterinário apresentam uma série de particularidades: padrões de uso, ocorrência no ambiente em associação com material orgânico (lodo ou esterco animal), elevado peso molecular, presença de diferentes grupos funcionais ionizáveis, etc., o que torna o conhecimento já acumulado nos estudos com pesticidas nem sempre

válido ou aplicável para o entendimento do seu comportamento no ambiente (Kay et al., 2005b). Além disso, o Brasil apresenta particularidades de clima e solo bastante distintas das regiões temperadas. Assim, é clara a necessidade de que a pesquisa brasileira se aventure por esse campo, que, apesar de ainda amplamente ignorado, é de extrema relevância na busca pela qualidade e sustentabilidade da agricultura, da pecuária e do meio ambiente, com reflexos na saúde humana.

## AGRADECIMENTOS

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela concessão de apoio financeiro aos autores para a realização de estudos na área.

## LITERATURA CITADA

- AKINBOWALE, O.L.; PENG, H. & BARTON, M.D. Antimicrobial resistance in bacteria isolated from aquaculture sources in Australia. *J. Appl. Microbiol.*, 100:1103-1113, 2006.
- ALEXU, R.; SCHÖLL, A.; KÜMPEL, T. & KÜMMERER, K. What do we know about antibiotics in the environment? In: KÜMMERER, K., ed. *Pharmaceuticals in the environment*. 2.ed. Berlin, Springer-Verlag, 2004. p.209-221.
- BIASI, L.A. Fitotoxidez de três antibióticos na cultura *in vitro* de abacateiro. *Bragantia*, 54:251-256, 1995.
- BILLA, D.M. & DEZOTTI, M. Fármacos no meio ambiente. *Química Nova*, 26:523-530, 2003.
- BLACKWELL, P.A.; KAY, P. & BOXALL, A.B.A. The dissipation and transport of veterinary antibiotics in a sandy loam soil. *Chemosphere*, 67:292-299, 2007.
- BOXALL, A.B.A.; FOGG, L.; BLACKWELL, P.A.; KAY, P. & PEMBERTON, E.J. Review of veterinary medicines in the environment. R&D Technical Report P6-012/8/TR, 2002. 251p.
- BOXALL, A.B.A.; KOLPIN, D.W.; HALLING-SØRENSEN, B. & TOLLS, J. Are veterinary medicines causing environmental risks? *Environ. Sci. Technol.*, 37:286A-294A, 2003.
- BOXALL, A.B.A. The environmental side effects of medication. *EMBO Rep.*, 5:1110-1116, 2004.
- BOXALL, A.B.A.; KAY, P.; BLACKWELL, P.A. & FOGG, L.A. Fate of veterinary medicines applied to soils. In: KÜMMERER, K., ed. *Pharmaceuticals in the environment*. 2.ed. Berlin, Springer-Verlag, 2004. p.165-180.
- BOXALL, A.B.A.; FOGG, L.A.; BAIRD, D.J.; LEWIS, C.; TELFER, T.C.; KOLPIN, D. & GRAVELL, A. Targeted monitoring study for veterinary medicines in the environment. Final Science Report to the United Kingdom Environmental Agency, 2005.
- BOXALL, A.B.A.; JOHNSON, P.; SMITH, E.J.; SINCLAIR, C.J.; STUTT, E. & LEVY, L.S. Uptake of veterinary medicines from soils into plants. *J. Agric. Food Chem.*, 54:2288-2297, 2006.
- BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Balança comercial do agronegócio 2007. Disponível em: <<http://www.agricultura.gov.br>>. Acesso em 10 mar. de 2008.
- CAMPAGNOLO, E.R.; JOHNSON, K.R.; KARPATI, A.; RUBIN, C.S.; KOLPIN, D.W.; MEYER, M.T.; ESTEBAN, J.E.; CURRIER, R.W.; SMITH, K.; THUG, K.M. & MCGEEHIN, M. Antimicrobial residues in animal waste and water resources proximal to large-scale swine and poultry feeding operations. *Sci. Total Environ.*, 299:89-95, 2002.
- CAPLETON, A.C.; COURAGE, C.; RUMSBY, P.; HOLMES, P.; STUTT, E.; BOXALL, A.B.A. & LEVY, L.S. Prioritising veterinary medicines according to their potential indirect human exposure and toxicity profile. *Toxicol. Lett.*, 163:213-223, 2006.
- CARLSSON, C.; JOHANSSON, A-K.; ALVAN, G.; BERGMAN, K. & KÜHLER, T. Are pharmaceuticals potent environmental pollutants? Part I: Environmental risk assessments of selected active pharmaceutical ingredients. *Sci. Total Environ.*, 364:67-87, 2006.
- CASCONE, A.; FORNI, C. & MIGLIORE, L. Flumequine uptake and the aquatic duckweed, *LEMNA MINOR* L. *Water Air Soil Pollut.*, 156:241-249, 2004.
- CHANDER, Y.; GUPTA, S.C.; GOYAL, S.M. & KUMAR, K. Antibiotics: Has the magic gone? *J. Sci. Food Agric*, 87:739-742, 2007.
- CHRISTIAN, T.; SCHNEIDER, R.J.; FÄRBER, H.A.; SKUTLAREK, D.; MEYER, M.T. & GOLDBACH, H.E. Determination of antibiotic residues in manure, soil, and surface waters. *Acta Hydrochim. Hydrobiol.*, 31:36-44, 2003.
- COLLIER, A.C. Pharmaceutical contaminants in potable water: Potential concerns for pregnant women and children. *EcoHealth*, 4:164-171, 2007.
- CONSTANZO, S.D.; MURBY, J. & BATES, J. Ecosystem response to antibiotics entering the aquatic environment. *Mar. Pollut. Bull.*, 51:218-223, 2005.
- CUNNINGHAM, V.L. Special characteristics of pharmaceuticals related to environmental fate. In: KÜMMERER, K., ed. *Pharmaceuticals in the environment*. 2.ed. Berlin, Springer-Verlag, 2004. p.13-24.
- DAUGHTON, C.G. & TERNES, T.A. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: Agents of subtle change? *Environ. Health Perspect*, 107:907-938, 1999.

- DE LIGUORO, M.; POLTRONIERI, C.; CAPOLONGO, F. & MONTESISSA, C. Use of sulfadimethoxine in intensive calf farming: Evaluation of transfer to stable manure and soil. *Chemosphere*, 68:671-676, 2007.
- DENOBILO, M. & NASCIMENTO, E.S. Validação de método para determinação de resíduos dos antibióticos oxitetraciclina, tetraciclina, clortetraciclina e doxiciclina, em leite, por cromatografia líquida de alta eficiência. *R. Bras. Ci. Farm.*, 40:209-218, 2004.
- DÍAZ-CRUZ, M.S.; DE ALDA, M.J.L. & BARCELÓ, D. Environmental behavior and analysis of veterinary and human drugs in soils, sediments and sludge. *Trac-Trends Anal. Chem.*, 22:340-351, 2003.
- DÍAZ-CRUZ, M.S. & BARCELÓ, D. Recent advances in LC-MS residue analysis of veterinary medicines in the terrestrial environment. *Trac-Trends Anal. Chem.*, 26:637-646, 2007.
- DOLLIVER, H.; KUMAR, K. & GUPTA, S. Sulfamethazine uptake by plants from manure-amended soil. *J. Environ. Qual.*, 36:1224-1230, 2007.
- ESIOBU, N.; ARMENTS, L. & IKE, J. Antibiotic resistance in soil and water environments. *Inter. J. Environ. Health Res.*, 12:133-144, 2002.
- FNP Consultoria & Comércio. ANUALPEC, 2007. Anuário da pecuária brasileira. São Paulo, 2006. 368p.
- FONTES, M.P.F. & ALLEONI, L.R.F. Electrochemical attributes and availability of nutrients, toxic elements, and heavy metals in tropical soils. *Sci. Agric.*, 63:589-608, 2006.
- GIGER, W.; ALDER, A.C.; GOLET, E.M.; KOHLER, H-P. E.; McARDELL, C.S.; MOLNAR, E.; SIEGRIST, H. & SUTER, M. J-F. Occurrence and fate of antibiotics as trace contaminants in wastewaters, sewage sludges, and surface waters. *Chimia*, 57:485-491, 2003.
- GILBERTSON, T.J.; HORNISH, R.E.; JAGLAN, P.S.; KOSHY, K.T.; NAPPIER, J.L.; STAHL, G.L.; CAZERS, A.R.; NAPPIER, J.M.; KUBICEK, M.F.; HOFFMAN, G.A. & HAMLLOW, P.J. Environmental fate of ceftiofur sodium, a cephalosporin antibiotic – role of animal excreta in its decomposition. *J. Agric. Food Chem.*, 38:890-894, 1990.
- HALLEY, B.A.; VANDEN-HEUVEL, W.J.A. & WISLOCKI, P.G. Environmental effects of the usage of avermectins in livestock. *Vet. Parasitol.*, 48:109-125, 1993.
- HALLING-SØRENSEN, B.; NIELSEN, S.N.; LANZKY, P.F.; INGERSLEV, F.; LÜTZHOFT, H.C.H. & JØRGENSEN, S.E. Occurrence, fate and effects of pharmaceuticals in the environment. A review. *Chemosphere*, 36:357-393, 1998.
- HALLING-SØRENSEN, B.; SENDELØV, G. & TJØRNELUND, J. Toxicity of Tetracyclines and Tetracycline degradation products to environmentally relevant bacteria, including selected tetracycline-resistant bacteria. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 42:263-271, 2002.
- HALLING-SØRENSEN, B.; SENDELØV, G.; INGERSLEV, F. & JENSEN, L.B. Reduced antimicrobial potencies of oxytetracycline, tylosin, sulfadiazin, streptomycin, ciprofloxacin, and olaquinox due to environmental processes. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 44:7-16, 2003.
- HAMSCHER, G.; SCZESNY, S. & HÖPER, N.H. Determination of persistent tetracycline residues in soil fertilized with liquid manure by high-performance liquid chromatography with electrospray ionisation tandem mass spectrometry. *Anal. Chem.*, 74:1509-1518, 2002.
- HAMSCHER, G.; PAWELZICK, H.T.; HOPER, H. & NAU, H. Different behavior of tetracyclines and sulfonamides in sandy soils after repeated fertilization with liquid manure. *Environ. Toxicol. Chem.*, 24:861-868, 2005.
- HEBERER, T. Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: A review of recent research data. *Toxicol. Lett.*, 131:5-17, 2002.
- HIRSCH, R.; TERNES, T.; HABERER, K. & KRATZ, K-L. Occurrence of antibiotics in the aquatic environment. *Sci. Total Environ.*, 225:109-118, 1999.
- HOLTEN-LÜTZHOFT, H.C.; HALLING-SØRENSEN, B. & JØRGENSEN, S.E. Algal toxicity of antibacterial agents applied in Danish fish farming. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 36:1-6, 1999.
- INGERSLEV, F. & HALLING-SØRENSEN, B. Biodegradability of metronidazole, olaquinox, and tylosin and formation of tylosin degradation products in aerobic soil-manure slurries. *Ecotoxicol. Environ. Safe*, 48:311-320, 2001.
- JJEMBA, P.K. The potential impact of veterinary and human therapeutic agents in manure and biosolids on plants grown on arable land: A review. *Agric. Ecosyst. Environ.*, 93:267-278, 2002.
- JØRGENSEN, S.E. & HALLING-SØRENSEN, B. Drugs in the environment. *Chemosphere*, 40:691-699, 2000.
- KAHLE, M. & STAMM, C. Sorption of the veterinary antimicrobial sulfathiazole to organic materials of different origin. *Environ. Sci. Technol.*, 41:132-138, 2007.
- KAY, P.; BLACKWELL, P.A. & BOXALL, A.B.A. Transport of veterinary antibiotics in overland flow following the application of slurry to arable land. *Chemosphere*, 59:951-959, 2005a.
- KAY, P.; BLACKWELL, P.A. & BOXALL, A.B.A. A lysimeter experiment to investigate the leaching of veterinary antibiotics through a clay soil and comparison with field data. *Environ. Pollut.*, 134:333-341, 2005b.
- KAY, P.; BLACKWELL, P.A. & BOXALL, A.B.A. Column studies to investigate the fate of veterinary antibiotics in clay soils following slurry application to agricultural land. *Chemosphere*, 60:497-507, 2005c.
- KEMPER, N. Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial environment. *Ecol. Indic.*, 8:1-13, 2008.
- KIM, S.D.; CHO, J.; KIM, I.S.; VANDERFORD, B.J. & SNYDER, S.A. Occurrence and removal of pharmaceuticals and endocrine disruptors in South Korean surface, drinking, and waste waters. *Water Res.*, 41:1013-1021, 2007.
- KIM, Y.; JUNG, J.; KIM, M.; PARK, J.; BOXALL, A.B.A. & CHOI, K. Prioritizing veterinary pharmaceuticals for aquatic environment in Korea. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 26:167-176, 2008.

- KOLPIN, D.W.; FURLONG, E.T.; MEYER, M.T.; THURMAN, E.M.; ZAUGG, S.D.; BARBER, L.B. & BUXTON, H.T. Pharmaceuticals, hormones and other waste water contaminants in US streams 1999-2000. A national reconnaissance. *Environ. Sci. Technol.*, 36:1202-1211, 2002.
- KOOLS, S.A.E.; MOLTMANN, J.F. & KNACKER, T. Estimating the use of veterinary medicines in the European Union. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 50:59-65, 2008.
- LANZKY, P.F. & HALLING-SØRENSEN, B. The toxic effect of the antibiotic metronidazole on aquatic organisms. *Chemosphere*, 35:2553-2561, 1997.
- LAVORENTI, A.; PRATA, F. & REGITANO, J.B. Comportamento de pesticidas em solos - Fundamentos. In: CURI, N.; MARQUES, J.J.; GUILHERME, L.R.G.; LIMA, J.M.; LOPES, A.S. & ALVAREZ V., V.H., eds. *Tópicos em ciência do solo*. Viçosa, MG, Sociedade Brasileira de Ciência do Solo, 2003. v.3. p.335-400.
- LINDSEY, M.E.; MEYER, M. & THURMAN, E.M. Analysis of trace levels of sulfonamide and tetracycline antimicrobials in groundwater and surface water using solid-phase extraction and liquid chromatography/mass spectrometry. *Anal. Chem.*, 73:4640-4646, 2001.
- LOKE, M.L.; INGERSLEV, F.; HALLING-SØRENSEN, B. & TJØRNELUND, J. Stability of tylosin A in manure containing test systems determined by high performance liquid chromatography. *Chemosphere*, 40:759-765, 2000.
- MARTÍNEZ-CARBALLO, E.; BARREIRO-GONZÁLEZ, C.; SCHARF, S. & GANS, O. Environmental monitoring study of selected veterinary antibiotics in animal manure and soils in Austria. *Environ. Pollut.*, 148:570-579, 2007.
- MIGLIORE, L.; BRAMBILLA, G.; COZZOLINO, S. & GAUDIO, L. Effect on plants of sulphadimethoxine used in intensive farming (*Panicum miliaceum*, *Pisum sativum* and *Zea mays*). *Agric. Ecosyst. Environ.*, 52:103-110, 1995.
- MIGLIORE, L.; CIVITAREALE, C.; BRAMBILLA, G. & DOJMI, D.G. Toxicity of several important agricultural antibiotics to *Artemia*. *Water Res.*, 31:1801-1806, 1997.
- MIGLIORE, L.; COZZOLINO, S. & FIORI, M. Phytotoxicity to and uptake of enrofloxacin in crop plants. *Chemosphere*, 52:1233-1244, 2003.
- NERO, L.A.; MATTOS, M.R.; BELOTI, V.; BARROS, M.A.F. & FRANCO, B.D.G.M. Resíduos de antibióticos em leite cru de quatro regiões leiteiras no Brasil. *Ci. Tecnol. Alim.*, 27:391-393, 2007.
- PALERMO-NETO, J. Resíduos de medicamentos veterinários em carne de frango e ovos. In: PALERMO-NETO, J.; SPINOZA, H.S. & GÓRNIK, S.L., eds. *Farmacologia aplicada à avicultura*. São Paulo, Roca, 2005. p.287-302.
- PALERMO-NETO, J. & ALMEIDA, R.T. Antimicrobianos como aditivos em animais de produção. In: SPINOZA, H.S.; GÓRNIK, S.L. & BERNARDI, M.M., eds. *Farmacologia aplicada à medicina veterinária*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2006. p.641-658.
- PALERMO-NETO, J. O problema do uso inadequado de antibióticos na produção de suínos. *Acta Sci. Veter.*, 35:s199-s208, 2007.
- PARK, S. & CHOI, K. Hazard assessment of commonly used agricultural antibiotics on aquatic ecosystems. *Ecotoxicology*, 17:526-538, 2008.
- PAWELZICK, H.T.; HÖPER, H.; NAU, H. & HAMSCHER, G. A survey of the occurrence of various tetracyclines and sulfamethazine in sandy soils in Northwestern Germany fertilized with liquid manure. In: SETAC EURO MEETING, 14., Prague, 2004.
- REIS FILHO, R.W.; BARREIRO, J.C.; VIEIRA, E.M. & CASS, Q.B. Fármacos, ETEs e corpos hídricos. *R. Amb. Água*, 2:54-61, 2007.
- SARMAH, A.K.; MEYER, M.T. & BOXALL, A.B.A. 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.
- SASSMAN, S.A. & LEE, L.S. Sorption of three tetracyclines by several soils: Assessing the role of pH and cation exchange. *Environ. Sci. Technol.*, 39:7452-7459, 2005.
- SCHMITT, H.; STOOB, K.; HAMSCHER, G.; SMIT, E. & SEINEN, W. Tetracyclines and tetracycline resistance in agricultural soils: microcosm and field studies. *Microbiol. Ecol.*, 51:267-276, 2006.
- SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DO PARANÁ - SESA. Levantamento do uso e comercialização de medicamentos veterinários em frangos de corte no estado do Paraná. Curitiba, SESA/ISEP, 2005. 25p.
- SEVENO, N.A.; KALLIFIDAS, D.; SMALLA, K.; van ELSAS, J.D.; COLLARD, J.M.; KARAGOUNI, A.D. & WELLINGTON, E.M.H. Occurrence and reservoirs of antibiotic resistance genes in the environment. *Rev. Med. Microbiol.*, 13:15-27, 2002.
- STUMPF, M.; TERNES, T.A.; WIELKEN, R.-D.; RODRIGUES, S.V. & BAUMANN, W. Polar drug residues in sewage and natural waters in the State of Rio de Janeiro, Brazil. *Sci. Total Environ.*, 225:135-141, 1999.
- TERNES, T.A.; STUMPF, M.; MUELLER, J.; HABERER, K.; WILKEN, R.-D. & SERVOS, M. Behavior and occurrence of estrogens in municipal sewage treatment plants - I. Investigations in Germany, Canada and Brazil. *Sci. Total Environ.*, 225:81-90, 1999.
- THIELE-BRUHN, S. Pharmaceutical antibiotic compounds in soils - a review. *J. Plant Nutr. Soil Sci.*, 166:145-167, 2003.
- TOLLS, J. Sorption of veterinary pharmaceuticals in soils: A review. *Environ. Sci. Technol.*, 35:3397-3406, 2001.
- UNION OF CONCERNED SCIENTISTS - UCS. Hogging it: Estimates of antimicrobial abuse in livestock. Disponível em: <<http://www.ucsusa.org/publications/>>. Acesso em: 20 fev. de 2008.

- WATKINSON, A.J.; MURBY, E.J. & COSTANZO, S.D. Removal of antibiotics in conventional and advanced wastewater treatment: Implications for environmental discharge and wastewater recycling. *Water Res.*, 41:4164-4176, 2007.
- WEBB, S.F. A data based perspective on the environmental risk assessment of human pharmaceuticals II – Aquatic risk characterization. In: KÜMMERER, K., ed. *Pharmaceuticals in the environment*. 2.ed. Berlin, Springer-Verlag, 2004. p.345-361.
- WITTE, W.; KLARE, I. & WERNER, G. Selective pressure by antibiotics as feed additives. *Infection*:27:s35-s38, 1999.
- WOLLENBERGER, L.; HALLING-SØRENSEN, B. & KUSK, K.O. Acute and chronic toxicity of veterinary antibiotics to *Daphnia magna*. *Chemosphere*, 40:723-730, 2000.
- ZHANG, J-Q. & DONG, Y-H. Effect of low-molecular-weight organic acids on the adsorption of norfloxacin in typical variable charges soils of China. *J. Hazard. Mater.*, 151:833-839, 2008.