

Poluentes emergentes: Antimicrobianos no ambiente, a educação ambiental e o aspecto regulatório nacional e internacional

Emerging Pollutants: Antimicrobials in the environment, environmental education and the national and international regulatory aspect

Contaminantes emergentes: Antimicrobianos en el medio ambiente, educación ambiental y aspecto normativo nacional e internacional

Recebido: 11/06/2021 | Revisado: 18/06/2021 | Aceito: 25/06/2021 | Publicado: 10/07/2021

Neusa Maria Castelo Branco

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4592-0137>
Fundação Oswaldo Cruz, Brasil
E-mail: neusacb@yahoo.com.br

André Luís Mazzei Albert

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6652-4961>
Fundação Oswaldo Cruz, Brasil
E-mail: andre.mazzei@incqs.fiocruz.br

Célia Maria Carvalho P. A. Romão

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2980-0760>
Fundação Oswaldo Cruz, Brasil
E-mail: celia.romao@incqs.fiocruz.br

Resumo

Os resíduos de antibióticos podem ser difundidos no ambiente devido à falta de sistemas adequados de tratamento de águas e esgotos. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão da literatura sobre a ocorrência de antibióticos em matrizes aquáticas e descrever os dispositivos legais e normativos nacional e internacional. Trata-se de uma revisão narrativa. Foram selecionados artigos publicados no período de 2008 a 2018. O estudo mostrou que os países têm procurado ampliar o monitoramento de alguns contaminantes emergentes que antes não eram objeto dos dispositivos legais. A Europa está mais avançada no monitoramento, enquanto que nos Estados Unidos a regulação é apenas para a água potável. No Brasil, ainda não há dispositivo legal para qualquer tipo de fármaco e os sistemas de tratamentos de esgotos não são adequados para a remoção desses poluentes hídricos, podendo constituir uma ameaça para os ambientes aquáticos e a resistência antimicrobiana que é uma emergência de saúde pública mundial.

Palavras-chave: Antimicrobianos; Poluentes emergentes; Água.

Abstract

Antibiotic residues can be widespread in the environment due to the lack of adequate water and wastewater treatment systems. The aim of this study was to conduct a literature review on the occurrence of antibiotics in aquatic matrices and to describe the national and international legal and regulatory devices. This is a narrative review. Articles published from 2008 to 2018 were selected. The study showed that countries have sought to expand the monitoring of some emerging contaminants that were not previously the subject of legal devices. Europe is more advanced in monitoring, while in the United States the regulation is only for drinking water. In Brazil, there is still no legal provision for any type of drug and the sewage treatment systems are not adequate for the removal of these water pollutants, which may pose a threat to aquatic environments and antimicrobial resistance that is a global public health emergency.

Keywords: Antimicrobials; Emerging pollutants; Water.

Resumen

Los residuos de antibióticos pueden propagarse en el medio ambiente debido a la falta de sistemas adecuados de tratamiento de agua y aguas residuales. El objetivo de este estudio fue realizar una revisión bibliográfica sobre la presencia de antibióticos en matrices acuáticas y describir los dispositivos legales y reglamentarios nacionales e internacionales. Esta es una revisión narrativa. Se seleccionaron los artículos publicados en el periodo comprendido entre 2008 y 2018. El estudio demostró que los países han tratado de ampliar la vigilancia de algunos contaminantes emergentes que antes no eran objeto de dispositivos legales. Europa está más avanzada en materia de control, mientras que en Estados Unidos la normativa sólo se aplica al agua potable. En Brasil, todavía no existe ningún dispositivo

legal para ningún tipo de medicamento y los sistemas de tratamiento de aguas residuales no son adecuados para la eliminación de estos contaminantes del agua, lo que puede suponer una amenaza para los entornos acuáticos y la resistencia antimicrobiana que es una emergencia de salud pública mundial.

Palabras clave: Antimicrobianos; Contaminantes emergentes; Agua.

1. Introdução

O Brasil ainda apresenta graves deficiências em relação ao saneamento básico, com isso grande parcela da população não tem acesso ao abastecimento público de tratamento e disposição adequada de esgoto. Dados recentes do Sistema Nacional de Informações sobre Saneamento - SNIS, mostram que menos da metade (46%) dos esgotos do país é coletada e tratada, isso quer dizer que os outros 54% são despejados diretamente na natureza (Brasil, 2018). O lançamento de esgotos sem o tratamento adequado, muitas vezes dispostos diretamente nos corpos hídricos, compromete a qualidade da água para o abastecimento e uso humano (ANA, 2017).

Segundo o relatório mundial das Nações Unidas sobre o Desenvolvimento dos Recursos Hídricos, em todos os países, com exceção dos mais desenvolvidos, a maioria absoluta das águas residuais é lançada diretamente no meio ambiente sem tratamento adequado, causando efeitos danosos à saúde humana e ao meio ambiente. O descarte inadequado dos resíduos sólidos, a ineficiência das Estações de Tratamento de Esgotos e o lançamento de esgoto *in natura* nos corpos hídricos, são os fatores que mais contribuem para a entrada dos poluentes emergentes no meio ambiente (ANA, 2017a; WWAP, 2017).

Além das limitações socioambientais, o problema é agravado pela falta de informação, conhecimento e pelo uso abusivo de antimicrobianos que leva a práticas inadequadas de gestão desses resíduos, e as possíveis maneiras de atingirem o meio ambiente são pela disposição direta quando descartado diretamente no lixo, pia ou vaso sanitário, no solo ou ainda pela excreção natural (Santos et al. 2010; Monteiro et al., 2016; Chen et al., 2018).

A educação ambiental – entendida como “processos por meio dos quais o indivíduo e a coletividade constroem valores sociais, conhecimentos, habilidades, atitudes e competências voltadas para a conservação do meio ambiente, essencial à sadia qualidade de vida e sua sustentabilidade” (Brasil, 1999) – tem um papel fundamental uma vez que por meio da educação e do conhecimento são construídas as bases conceituais que sustentam a maneira de pensar, do cuidar e a forma pela qual as pessoas se relacionam e determinam suas ações com o meio ambiente. Dessa forma, essas influências podem conduzir a mudanças socioculturais positivas em relação ao meio ambiente e, com isso, buscar alternativas viáveis para o enfrentamento dos problemas referentes aos poluentes emergentes no nosso planeta.

Os poluentes ou contaminantes emergentes referem-se a quaisquer compostos químicos naturais ou sintéticos, orgânicos e inorgânicos, presentes numa variedade de produtos comerciais como medicamentos, produtos de uso veterinário, embalagens de alimentos, produtos de higiene, agrotóxicos, etc. Ou ainda, quaisquer micro-organismos que podem ser encontrados em matrizes ambientais e biológicas, mesmo em baixas concentrações, apresentando risco à população e ao meio ambiente. A presença de poluentes como os fármacos – hormônios e antibióticos - em águas residuais apresenta um conjunto de desafios que precisam ser conhecidos sobre seus reais e potenciais impactos à saúde humana e ambiental; e ainda não há legislação específica que regule a presença desses compostos nos recursos hídricos (Monteiro et al., 2016; Chen et al., 2018).

Uma grande preocupação dos cientistas é com o grupo dos antibióticos, que é a maior categoria de fármacos utilizada na medicina humana e veterinária, com propósitos terapêuticos e/ou como promotores de crescimento, por serem consumidos em altas quantidades e pelo seu potencial de causar o surgimento de resistência bacteriana em contato com essas águas contaminadas, além do efeito tóxico aos organismos aquáticos (PNUMA, 2017).

De acordo com a Organização das Nações Unidas (ONU) para o meio ambiente, os processos convencionais de tratamento de esgoto não conseguem remover todos os antibióticos e bactérias resistentes da água. Há evidências científicas

que microrganismos resistentes a diversas drogas são encontrados em águas residuais podendo representar focos para o desenvolvimento da resistência microbiana (PNUMA, 2017; Galler et al., 2018; Martins et al., 2019).

No Brasil, as resoluções CONAMA nº 357/2005 e CONAMA nº 430/2011 estabelecem condições e padrões de lançamentos de efluentes nos corpos hídricos a fim de proteger a vida aquática. O padrão de potabilidade vigente é estabelecido pela Portaria MS nº 2.914, de 12 de dezembro de 2011, que dispõe sobre os procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano no país. A elaboração dessa Portaria considerou os avanços do conhecimento técnico-científico da área, as experiências internacionais e os princípios preconizados nos Guias de Qualidade da Água para Consumo Humano da Organização Mundial da Saúde, como visão sistêmica e integrada no controle da qualidade da água (Brasil, 2005; Brasil, 2011). No entanto, apesar de a legislação vigente elencar diversos parâmetros químicos e microbiológicos, não estabelece limites padrões para os fármacos, em especial os antibióticos, que se apresentam em baixas concentrações (na ordem de microgramas e nanogramas/L) e encontram-se presentes constantemente nos ambientes aquáticos (Locatelli, Sodr e & Jardim, 2011; Monteiro *et al.*, 2016; Lima et al., 2017; Martins et al., 2019).

Diante do exposto, o objetivo do presente trabalho foi analisar, por meio de revisão da literatura, a ocorrência de antibióticos em ambientes aquáticos e descrever os dispositivos legais e normativos existentes na legisla o brasileira e internacional.

2. Metodologia

Este estudo foi constituído de uma revisão da literatura, abordando os trabalhos relevantes sobre o tema. A pesquisa de natureza qualitativa abordou estudos sobre a ocorrência de antimicrobianos em matrizes aquática e os efeitos causados pela resistência bacterianas nos ecossistemas aquáticos e nos seres humanos. Trata-se de uma revisão narrativa. Foram selecionados artigos publicados no período de 2008 a 2018, localizados pelos descritores: Brazil*, surface water, water contaminant*, sewage effluent, antibiotics*, nas bases de dados Pubmed, Science Direct, Scopus, Scielo, nas bases de dados eletr nicas: Pubmed, Science Direct, Scopus e Scielo. Foram utilizados os operadores booleanos “AND” e “OR” combinados de diferentes maneiras com os descritores. Os mesmos descritores, em português, também foram utilizados na pesquisa. Para a pesquisa dos dispositivos legais e normativos foram consultados os *sites* oficiais dos Estados Unidos (Agência de Prote o Ambiental – EPA (*Environmental Protection Agency*), União Europeia (Parlamento Europeu) e os sites brasileiros relativos à área ambiental. O estudo foi direcionado às áreas da saúde e do meio ambiente, com foco nos aspectos legais e normativos que envolvem os mecanismos de regula o, controle e monitoramento de fármacos, especialmente antibióticos, nos processos de tratamento e disposi o final dos efluentes, no âmbito nacional e internacional (Estrela, 2018; Pereira et al., 2018; Cesário et al., 2020).

3. Resultados e Discussão

Os poluentes ou contaminantes emergentes não são necessariamente novas substâncias químicas, são substâncias que há muito tempo estão presentes no meio ambiente, mas cuja presença e significância são agora estão sendo elucidadas à luz dos novos conhecimentos adquiridos e dos avanços tecnológicos sobre seus reais e potenciais impactos   saúde humana e ambiental - e ainda não há legisla o específica que regule a presença desses compostos nos recursos hídricos (Kummerer, 2009; Locatelli, Sodr e e Jardim, 2011; Monteiro *et al.*, 2016).

O cenário brasileiro, no que diz respeito aos diversos contaminantes emergentes mostrou um avanço nas pesquisas nos últimos anos, mas ainda assim é importante destacar que apesar de poucos trabalhos descritos na literatura, foi possível detectar contaminantes de preocupa o emergente em todas as matrizes aquáticas, inclusive na água tratada. Isso nos leva a

pensar na vulnerabilidade do saneamento básico do país. Entretanto, nesse contexto, o desafio da ciência antecipa-se aos processos regulatórios com pesquisas direcionadas à qualidade dos corpos hídricos e avaliação dos riscos associados aos padrões de vida modernos e as suas consequências para a saúde humana e do ambiente (Regitano & Leal, 2010; Locatelli Sodr e e Jardim, 2011; Monteiro *et al.*, 2016; Lima *et al.*, 2017; Martins *et al.*, 2019).

Uma grande preocupa o dos cientistas   com o grupo dos antimicrobianos, que é a maior categoria de f armacos fornecida pela medicina humana e veterinária, com propósitos terapêuticos e/ou como promotores de crescimento, por serem consumidas em altas quantidades e pelo seu potencial de causar o surgimento de resistência bacteriana em contato com estas águas contaminadas, além do efeito tóxico aos organismos aquáticos (Andrieu, 2015; Galler *et al.*, 2018; Martins *et al.*, 2019).

As pesquisas e os monitoramentos para detec o de f armacos nas águas de vários países mostram a presença de antibióticos em águas naturais como também em  guas tratadas. No Brasil, destacam-se pesquisas realizadas em esta es de tratamento de águas e esgotos em diferentes estados brasileiros, especialmente do Sudeste - Minas Gerias, São Paulo e Rio de Janeiro - com evidências de resíduos de antibióticos (Lima *et al.*, 2017; Monteiro, 2016; Locatelli, Sodr e e Jardim, 2011). A Tabela 1 exibe um levantamento da literatura de antibióticos detectados em águas residuais, brutas e superficiais.

Tabela 1 - Antibióticos detectados em matriz aquática - publica es na literatura (2008-2018).

ANTIMICROBIANO	MATRIZ	LOCAL	REFERÊNCIA
Amoxicilina	�guas superficiais	Brasil	Locatelli; Sodr�e & Jardim, 2011
Ampicilina	�guas superficiais	Brasil	Locatelli; Sodr�e & Jardim, 2011
Azitromicina	�guas residuais	Estados Unidos Vietnam	Kulkarni <i>et al.</i> , 2017; Thai <i>et al.</i> , 2018
Cefalexina	�guas superficiais	Brasil	Locatelli; Sodr�e & Jardim, 2011
Ciprofloxacina	�guas residuais	Estados Unidos	Kulkarni, P. e <i>al.</i> , 2017
	águas residuais	Vietnam	Andrieu <i>et al.</i> , 2015
	águas superficiais	China	Chen <i>et al.</i> , 2018
	água bruta (esgoto)	Brasil	Bottoni, P. <i>et al.</i> , 2010
	águas superficiais	Brasil	Locatelli; Sodr�e & Jardim, 2011
Claritromicina	�guas residuais	Vietnam	Shimizu <i>et al.</i> , 2013
Enrofloxacin	�guas residuais	Vietnam	Andrieu <i>et al.</i> , 2015
Eritromicina	�guas superficiais	China	Chen <i>et al.</i> , 2018
	águas superficiais	Estados Unidos	Panditi <i>et al.</i> , 2013
	águas residuais	Vietnam	Thai <i>et al.</i> , 2018
Ofloxacin	�guas superficiais	China	Chen <i>et al.</i> , 2018
Oxitetraciclina	�guas superficiais	Brasil	Monteiro, M.A. <i>et al.</i> 2016
	águas superficiais	China	Chen <i>et al.</i> , 2018
Norfloxacin	�guas residuais	Vietnam	Duong <i>et al.</i> , 2008; Takasu <i>et al.</i> , 2011
	águas superficiais	China	Chen <i>et al.</i> , 2018
	água bruta (esgoto)	Brasil	Bottoni <i>et al.</i> , 2010
	águas superficiais	Brasil	Locatelli; Sodr�e & Jardim, 2011
Roxitromicina	�guas residuais	Vietnam	Thai <i>et al.</i> , 2018
Sulfadiazina	�guas superficiais	China	Chen <i>et al.</i> , 2018
Sulfametoxazol	�guas superficiais	Brasil	Monteiro, M.A., <i>et al.</i> 2016
	águas superficiais	Brasil	Locatelli; Sodr�e & Jardim, 2011
Sulfamonometoxina	�guas superficiais	China	Chen <i>et al.</i> , 2018
Tetraciclina	�guas residuais	Estados Unidos	Kulkarni, <i>et al.</i> , 2017
	águas superficiais	China	Chen <i>et al.</i> , 2018
	água superficial	Brasil	Locatelli; Sodr�e & Jardim, 2011
Trimetroprima	�guas residuais	Espanha	Klamerth <i>et al.</i> , 2013
	águas superficiais	Brasil	Locatelli; Sodr�e & Jardim, 2011

Fonte: Autores (2019).

Na Tabela 1, nota-se uma grande variedade de antimicrobianos detectados em águas superficiais, residuais e bruta na Ásia, Europa e América. Todavia, observa-se que os antimicrobianos ciprofloxacina, norfloxacina e tetraciclina foram os mais detectados. Tal fato pode estar relacionado à quantidade de medicamentos consumidos e à baixa eficiência dos sistemas de tratamento (Monteiro et al., 2016; Kulkarni et al., 2017; Chen et al., 2018).

Os antibióticos são introduzidos no ambiente aquático principalmente através das águas residuais. No entanto, muitos estudos confirmam a presença desses compostos em águas superficiais e até na água potável (Locatelli; Sodré e Jardim, 2011; Monteiro et al., 2016; Chen et al., 2018).

Ainda que não existam estudos que comprovem os efeitos dos antimicrobianos sobre a saúde humana pelas exposições ambientais, a persistência de antibiótico em águas naturais e esgotos, mesmo em baixas concentrações, pode provocar o aparecimento de células bacterianas *resistentes como também* podem disseminar genes de resistência no ambiente pelo mecanismo de transferência horizontal, na qual a informação genética é transmitida de uma célula bacteriana para outra e permite que determinantes de resistência sejam disseminados para micro-organismos ambientais, criando-se reservatórios de resistência antimicrobiana. A transferência horizontal de genes é um processo amplamente disseminado entre as bactérias e pode ocorrer entre linhagens de uma mesma espécie ou entre diferentes espécies ou gêneros bacterianos. (Glass, 2018; Galler et al., 2018).

3.1 Antimicrobianos e a resistência bacteriana: educação ambiental, conhecimento e saúde

A descoberta de antibióticos é considerada uma das realizações científicas mais significativas do século XX, revolucionando a medicina humana e veterinária. No entanto, recentemente, os antibióticos foram reconhecidos como uma classe emergente de contaminantes ambientais, devido a administração massivamente em seres humanos e animais como também a persistência no meio ambiente por meio de um ciclo vicioso complexo de transformação e bioacumulação (Gal et al., 2012; Carvalho & Santos, 2016).

Os agentes antimicrobianos incluem os antibióticos e os medicamentos antivirais, antifúngicos e antiprotzoários. São substâncias ativas de origem sintética ou natural que destroem ou inibem o crescimento dos microrganismos. Utilizados na medicina cotidiana, são vitais para a prevenção e o tratamento de infecções no ser humano e nos animais (Organização Mundial da Saúde, 2018).

No entanto, efetivamente, pouco se sabe sobre possíveis impactos ao ambiente e as possíveis implicações à saúde humana pela exposição indireta aos resíduos de antibióticos e/ou a mistura de diversos resíduos, como também são desconhecidos os impactos causados pelos seus metabólitos (Sarmah et al., 2006; Regitano & Leal, 2010; Chen et al., 2018).

A Resistência aos agentes antimicrobianos (RAM) é a capacidade de os microrganismos, como as bactérias, se tornarem cada vez mais resistentes aos agentes antimicrobianos a que eram anteriormente sensíveis. A RAM é uma consequência da seleção natural e de mutações genéticas. Essas mutações são em seguida transmitidas, conferindo resistência. Esse processo de seleção natural é agravado por fatores humanos, como o uso inadequado dos agentes antimicrobianos na medicina humana e veterinária ou as más condições e práticas de higiene em contextos de prestação de cuidados de saúde ou na cadeia alimentar, que facilitam a transmissão de microrganismos resistentes (Albuquerque, 2016; Monteiro et al., 2016; Galler, 2018; Organização Mundial da Saúde, 2018).

A disseminação da RAM é uma das maiores ameaças que enfrentamos como comunidade global e o problema não se restringe à clínica, embora as consequências sejam clínicas. A maioria dos antibióticos utilizados nos seres humanos é usada no ambiente doméstico e acaba no esgoto. Por conseguinte, as ETARs estão entre as principais fontes de RAM e genes de resistência a antibióticos (ARGs) liberados no meio ambiente (Blair *et al.*, 2015; Galler *et al.*, 2018; Glass, 2018; Organização Mundial da Saúde, 2018).

A questão da resistência microbiana é ampla e não abrange apenas cepas isoladas a partir de indivíduos, mas também microrganismos presentes no meio ambiente.

No Brasil, estudo de Martins et al. (2019) realizado na região centro-oeste do estado de São Paulo analisou amostras de águas, provenientes do sistema público de abastecimento e de poços como soluções alternativas coletivas, de 62 municípios dessa região, para isolar e identificar enterobactérias resistentes a antimicrobianos de águas para consumo humano. Foram avaliadas as enterobactérias isoladas para detecção de resistência a antimicrobianos e produção de β -lactamase de espectro expandido. O resultado mostrou que das 67 amostras de águas analisadas com crescimento de enterobactérias, de 29 municípios, tiveram os seguintes percentuais de resistência: 31,34% a pelo menos um antimicrobiano; 10,43% a duas classes de antimicrobianos; 4,47% a três classes; e 1,49% a quatro classes. Os antimicrobianos cefoxitina e as cefalosporinas de segunda geração apresentaram o maior número de amostras bacterianas resistentes 32,43%.

A família Enterobacteriaceae é constituída por um grande grupo de bastonetes Gram-negativos. As bactérias desse gênero estão presentes na água, esgoto, solo, e em mucosas dos seres humanos e animais. A presença desses microrganismos é um importante indicador de contaminação em ambientes e efluentes aquáticos, apontando contaminação de origem fecal nesses locais. As espécies que fazem parte desta família são potencialmente patogênicas para os seres humanos, animais e insetos. Dentre as enterobactérias, a *Escherichia coli* (*E. coli*) e as bactérias do gênero *Klebsiella* destacam-se como agentes etiológicos não só de infecções hospitalares como também de infecções comunitárias. O gênero *Klebsiella* abrange doze espécies, dentre essas, a *K. pneumoniae* é uma das mais importantes causas de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) e infecções comunitárias. Atualmente, a maior preocupação se dá nas estirpes de *K. pneumoniae* produtoras de *carbapenemases* pois essas enzimas são responsáveis pela resistência a todos os antimicrobianos β -lactâmicos disponíveis. A KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*), uma das principais enzimas encontradas, tem sido detectada também em outras enterobactérias. Devido à mudança no padrão de sensibilidade aos antimicrobianos é cada vez maior o número de surtos hospitalares causados por *K. pneumoniae* (Blair, 2015; Chang et al., 2015; Albuquerque, 2016; Martins et al., 2019).

A sensibilidade dos microrganismos aos antimicrobianos é representada pela concentração inibitória mínima (CIM) de cada microrganismo para cada antimicrobiano, que corresponde à menor concentração do antimicrobiano capaz de inibir o desenvolvimento visível do microrganismo (Wiegand; Hilpert e Hancock, 2008). Existem poucos relatos disponíveis na literatura, além disso, não há uma padronização suficiente da metodologia de CIM que permita a comparação para bactérias de origem aquática. Diversas fontes de variação podem interferir nos valores de CIM para determinado antibiótico, tais como a forma de diluição da droga, o tipo de meio de cultura utilizado, a padronização do inóculo bacteriano e a temperatura de incubação. O *National Committee for Clinical Laboratories Standards* (NCCLS), comitê responsável pela padronização das metodologias de determinação de resistência a antibióticos, fornece valores de referência de CIM apenas para bactérias de interesse clínico humano. No entanto, para bactérias de ambientes aquáticos, existem recomendações para determinação do CIM em temperaturas de cultivo de 22 a 30°C, sem haver até o momento uma avaliação crítica dessa variação na temperatura de incubação (Pereira Junior et al., 2006).

Estudo de Albuquerque (2016), avaliou o perfil de suscetibilidade dos isolados bacterianos frente a 20 antibióticos usualmente utilizados na prática médica, como: cefuroxíma; ciprofloxacina; gentamicina; sulfametoxazol-trimetoprima; norfloxacina; meropenem; imipenem; cefazolina; ampicilina/sulbactam; amoxicilina + ácido clavulânico; ampicilina; aztreonam; amicacina; cefoxitina; cefepima; ceftazidima; ceftriaxona; tetraciclina; cefalotina; tobramicina. Foram coletadas amostras ambientais e comunitárias. As amostras ambientais foram coletadas em diversos efluentes no Estado do Rio de Janeiro, em 16 locais distintos: esgoto doméstico, rios, valões abertos e mangue impactados por esgoto doméstico, e uma estação de tratamento de esgoto. Foram identificados 35 isolados de origem ambiental (22 *Escherichia coli* (*E. coli*); 12 *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), 1 *Klebsiella oxytoca* (*K. oxytoca*). O resultado do teste de suscetibilidade aos antimicrobianos

mostrou que os isolados de *E. coli* ambientais apresentaram os maiores percentuais de resistência aos antibióticos cefazolina (45,45%) e imipenem (31,81%). Além disso, observou-se uma resistência significativa frente à cefalotina (27,27%), ampicilina e ciprofloxacina (22,72%) para cada antibiótico, respectivamente). Em relação aos isolados de *K. pneumoniae*, 100% dos isolados de origem ambiental mostraram-se resistentes à ampicilina, foi observado percentuais de resistência significativos frente à ampicilina + sulbactam (33,33%), cefazolina (33,33%) e imipenem (33,33%). Na avaliação da susceptibilidade dos isolados bacterianos, foi estabelecida a CIM, a partir de diluições preparadas do Cloreto de alquil dimetil benzil amônio em Caldo Müeller Hinton acrescido de cátions, com concentrações variando de 3,91 µg/mL a 500 µg/mL. O resultado mostrou que, para as amostras ambientais, a CIM variou de 15,63 µg/mL a 62,5 µg/mL. Foi observado que 68,57% dos isolados mostraram-se resistentes a pelo menos 1 (um) dos antibióticos avaliados, 11,42% dos isolados apresentaram resistência a pelo menos 3 (três) ou mais classes de antibióticos, sendo classificados como multirresistentes, e 20% se mostraram-se sensíveis a todos os antibióticos testados.

O uso excessivo e inadequado de antibióticos é a principal causa de resistência antimicrobiana. Estatísticas de consumo de medicamentos fornecem uma base para avaliações da racionalidade e utilizam-se a **dose diária definida (DDD)**, conceituada como "a dose de manutenção média presumida por dia para um medicamento usado para sua principal indicação terapêutica em adultos". Essa é a unidade utilizada pelo Conselho Nórdico sobre Medicamentos, pioneiro nos estudos de utilização de medicamentos e é a unidade recomendada pelo Grupo de Estudos de Utilização de Medicamentos da Organização Mundial de Saúde OMS (WHO, 2018).

A crescente resistência das bactérias é um fenômeno natural que tem se tornado mais intenso com o uso de antimicrobianos e tornou-se uma das maiores preocupações mundial de saúde pública no século XXI. Dados da OMS revelam grandes diferenças no consumo de antibióticos em 65 países e territórios. O relatório aponta grandes discrepâncias nas taxas de consumo entre os países, variando de aproximadamente 4 doses diárias por cada mil habitantes para mais de 64 doses diárias por cada mil habitantes. A Europa, que forneceu os dados mais completos para o relatório teve um consumo médio de 17,9 doses para cada mil habitantes/dia. Na região das Américas, o Brasil lidera a posição com 22,75 doses diárias. Seguido pela Bolívia (19,57); Paraguai (19,38); Canadá (17,05); Costa Rica (14,18) e Peru (10,26) (WHO, 2018).

Nesse sentido, a educação ambiental torna-se um fator determinante no desenvolvimento de ações educativas efetivas relacionadas ao uso racional de antimicrobianos e a importância do descarte adequado de seus resíduos, a questão da resistência bacteriana e suas implicações e, com isso, conscientizar a população sobre o impacto das suas ações nos diferentes ecossistemas. Além disso, é evidente e de grande relevância a necessidade da regulação e monitoramento desses micropoluentes, de forma a preservar a saúde da população, a qualidade e sustentabilidade dos recursos hídricos e do ecossistema.

3.2 O aspecto regulatório nacional e internacional

Nos últimos anos, com a crescente consciência pública da necessidade de proteger tanto os ecossistemas quanto à saúde humana dos riscos associados à poluição de compostos químicos, um aumento significativo de regulações sobre potabilidade vem sendo estabelecidos e utilizados, especialmente em países desenvolvidos, para novas classes de contaminantes como os fármacos.

3.2.1 União Europeia

A União Europeia (UE) pôs em prática, nas últimas décadas, uma vasta gama de legislação ambiental. Como resultado, a poluição do ar, da água e do solo foi significativamente reduzida. A legislação sobre produtos químicos foi modernizada e o uso de muitas substâncias tóxicas ou perigosas foi restringido. Hoje, os cidadãos da UE desfrutam de algumas

das melhores qualidades de água do mundo e mais de 18% do território foi designado como áreas protegidas para a natureza. O Parlamento Europeu e o Conselho da UE, elaboraram Diretivas que visam estabelecer padrões de qualidade a serem seguidos pelos Estados-membros. Dentre os aspectos que compõem o padrão de “bom estado” dos rios europeus, além das características hidrológicas e ecológicas, são monitorados diversos parâmetros físico-químicos. Para orientar o acompanhamento da qualidade da água, normatizações têm sido produzidas para que todos esses parâmetros estejam dentro de suas faixas estabelecidas (Comissão Europeia, 2019).

A Diretiva 60/2000/CE do Parlamento Europeu e do Conselho estabeleceu um quadro de ação comunitária no domínio da política da água e foi adotada a Diretiva-Quadro da Água da UE, conhecida como *Water Framework Directive* (WFD). O objetivo dessa Diretiva é proteger e recuperar a qualidade da água na Europa, como também assegurar a sua utilização sustentável a longo prazo (Comissão Europeia, 2000).

Neste sentido, como marco inicial na execução da estratégia concebida pela WFD, por meio da Decisão 2455/2001/CE, foi estabelecida a primeira lista de substâncias prioritárias com 33 substâncias, nessa primeira etapa não foram estabelecidas concentrações-limite. Somente em 2008, pela *Diretiva 105/2008/CE*, foram definidos limites Padrões de Qualidade Ambiental (Environmental Quality Standards – EQS) para tais substâncias em águas superficiais. A seleção dessas substâncias foi realizada com base em um procedimento de priorização obtido por dados científicos e apoiou-se numa ampla consulta a peritos dos serviços da Comissão, dos Estados-Membros, das partes interessadas e do Comité Científico dos Riscos para a Saúde e o Ambiente – CCRSA. As substâncias incluídas na lista de vigilância devem ser selecionadas dentre aquelas em que a informação disponível indique que possam representar um risco significativo para o meio aquático, ou por intermédio deste, e para as quais os dados de monitoramento sejam insuficientes (Comissão Europeia, 2001; Comissão Europeia, 2008).

A Decisão de Execução (UE) 495/2015, estabeleceu a primeira lista de vigilância com dez substâncias ou grupos de substâncias. Foram incluídos alguns fármacos, dentre os quais, os antibióticos da família dos macrolídeos: *Azitromicina*, *Clarithromicina* e *Eritromicina* (Comissão Europeia, 2015).

A Decisão de Execução (UE) 840/2018, estabeleceu uma lista de vigilância das substâncias a serem monitoradas, e revogou a Decisão de Execução (UE) 495/2015 da Comissão. No entanto, foram mantidos nessa atual lista os antimicrobianos da família dos macrolídeos: *Azitromicina*, *Clarithromicina* e *Eritromicina*; e foram incluídos os antibióticos: *Amoxicilina* e *Ciprofloxacino* (Comissão Europeia, 2018).

A Comissão Europeia adotou uma abordagem estratégica relativa aos produtos farmacêuticos no ambiente, com relação aos seguintes aspectos: ecotoxicidade - a presença de antimicrobianos no ambiente; e os possíveis efeitos da exposição crônica nos seres humanos. A legislação relativa aos medicamentos constitui o principal recurso para garantir a qualidade, a segurança e a eficácia dos fármacos para utilização nos seres humanos e nos animais, e a proteção do meio ambiente (Comissão Europeia, 2019).

Na UE, um monitoramento eficiente baseia-se em programas de vigilância implementados nos Estados-Membros e os dados relevantes são disponibilizados à Comissão. As diretrizes visam reduzir o uso inadequado e promover o uso prudente de antimicrobianos e, tem como alvo, todos os atores responsáveis ou que desempenham um papel relevante no uso ou na prescrição de antimicrobianos na Europa (Comissão Europeia, 2019).

3.2.2 Estados Unidos

Nos Estados Unidos, a Agência de Proteção Ambiental – EPA (*Environmental Protection Agency*) é o órgão responsável para monitorar e garantir a conformidade com as leis e regulamentações de água limpa, a fim de proteger a saúde humana e o meio ambiente. A Lei da Água Limpa (*Clean Water Act - CWA*) é a principal lei federal que rege a poluição da água (EPA, 2018).

A *EPA/CWA* implementou programas de controle de poluição, como a definição de padrões de águas residuais para a indústria e também desenvolveu recomendações nacionais de critérios de qualidade de água para poluentes em águas superficiais. Com relação à qualidade da água para o consumo humano, foi aprovada pelo Congresso em 1974 e alterada em 1986 e 1996, a Lei de Água Potável Segura - *Safe Drinking Water Act (SDWA)* para proteger a qualidade de todas as águas, efetiva ou potencialmente, utilizadas para o consumo humano, aplicando-se tanto a águas superficiais quanto subterrâneas projetadas para uso como água potável, nos Estados Unidos. A Lei autorizou a *EPA* a estabelecer padrões seguros de pureza e exige que todos os proprietários ou operadores de sistemas públicos de água cumpram os padrões estabelecidos visando a proteção da saúde humana (EPA, 2018).

A *EPA* regula as descargas de poluentes de estações de tratamento de águas residuais municipais e industriais, sistemas de coleta de esgoto e descargas de águas pluviais de instalações industriais e municipais, para proteger a saúde humana e o meio ambiente, de acordo com o programa National Pollutant Discharge Elimination System (NPDES) - Sistema Nacional de Eliminação de Descarga de Poluentes (EPA, 2018).

A *SDWA* orienta a Agência a considerar os efeitos sobre a saúde e as informações sobre ocorrência de contaminantes não regulamentados, pois a Agência toma decisões para colocar contaminantes na lista. A *SDWA* especifica, ainda, que a Agência coloque na lista esses contaminantes que apresentam maior preocupação de saúde pública relacionada à exposição da água potável. A *EPA* usa a Lista de Candidatos Contaminantes - *Drinking Water Contaminant Candidate List (CCL)* para identificar contaminantes prioritários para tomada de decisão regulatória e coleta de informações (EPA, 2018).

A *EPA* possui um programa de monitoramento dos contaminantes da água destinada ao consumo que ainda não são regulamentados, conhecido como Regra de Monitoramento de Contaminantes não Regulamentada - *Unregulated Contaminant Monitoring Rule (UCMR)*, para coletar dados para contaminantes suspeitos de estarem presentes na água potável, mas que não possuem padrões regulatórios estabelecidos sob a *SDWA*. O monitoramento fornece dados sobre a ocorrência de contaminantes suspeitos de estarem presentes na água potável, o número de pessoas potencialmente expostas e uma estimativa dos níveis dessa exposição. Esses dados podem apoiar futuras determinações regulatórias e outras ações para proteger a saúde pública por meio desse programa, é publicada uma *CCL* de contaminantes que atualmente não estão sujeitos a nenhuma regulamentação nacional de água potável, mas são conhecidos ou previstos para ocorrer em sistemas públicos de água (EPA, 2018).

A primeira *CCL* foi publicada em 1998 (CCL1) e a última versão foi publicada em 2016 (CCL4). A CCL3 incluiu agentes patogênicos transmitidos pela água, produtos químicos e produtos farmacêuticos, entre outros, o antibiótico *Eritromicina*, que foi mantido na CCL4. Os contaminantes constantes dessa lista são conhecidos ou previstos para ocorrer em sistemas públicos de água e podem exigir regulamentação de acordo com a lei *SDWA*. Uma vez incluídos na *CCL*, os contaminantes são ainda avaliados para determinar se têm dados suficientes para cumprir os critérios da Determinação Regulamentar (EPA, 2018a).

Apenas um pequeno número do universo de contaminantes são listados na *CCL*, que serve como o primeiro nível de avaliação para os contaminantes de água potável não regulamentados e que necessitam de uma investigação mais aprofundada dos efeitos potenciais sobre a saúde, e os níveis que são encontrados na água potável. Assim, se os dados e as informações forem suficientes para elevar o grau de um determinado contaminante, será emitida uma Determinação Regulamentar. A *SDWA* também orienta a Agência para selecionar cinco ou mais contaminantes da *CCL* atual e determinar se deve regular esses contaminantes com um Regulamento Nacional de Água Potável Principal (*NPDWR*). A *SDWA* exige que, uma vez a cada cinco anos, a *EPA* publique uma nova lista de não mais que 30 contaminantes não regulamentados a serem monitorados pelos sistemas públicos de água. Esse monitoramento fornece uma base para futuras ações regulatórias para proteger a saúde pública (EPA, 2018a).

3.2.3 Brasil

No Brasil, o órgão responsável pelas principais referências legais relativas à qualidade ambiental da água é o Ministério do Meio Ambiente, representado pelo Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA). Esse órgão estabelece uma série de resoluções, em nível nacional, que devem ser seguidas para manter a qualidade dos recursos hídricos no Brasil.

A Resolução CONAMA Nº 430 de 2011, complementa e altera a CONAMA nº 357 de 2005, e dispõe sobre condições, parâmetros, padrões e diretrizes para gestão do lançamento de efluentes em corpos d'água receptores. De modo geral, essas normas estabelecem diversos parâmetros físico-químicos, substâncias químicas orgânicas e inorgânicas, algas e microrganismos no monitoramento da qualidade das águas, variando as concentrações estabelecidas para cada uma dessas substâncias de acordo com a classe na qual se enquadra o corpo hídrico em questão (Brasil, 2005; Brasil, 2011).

A Portaria do Ministério da Saúde - MS nº 2.914 de 2011, dispõe sobre os procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade. Parâmetros estabelecidos: padrão microbiológico; padrão de turbidez para água pós-filtração ou pré-desinfecção; e padrão de potabilidade para substâncias químicas que representam risco à saúde – Inorgânicas; padrão organoléptico de potabilidade; agrotóxicos; desinfetantes e produtos secundários da desinfecção; cianotoxinas; radioatividade. Essa Portaria foi baseada nas recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) e em diversas normas internacionais. As diretrizes que definem a qualidade da água própria para o consumo humano são estabelecidas por portaria publicada pelo Ministério da Saúde, e o monitoramento da qualidade dessa água é também uma atribuição desse mesmo Ministério, por intermédio da Vigilância de Saúde Ambiental (Brasil, 2011a).

Dentre as diversas ações inerentes ao escopo da vigilância em qualidade da água, existem lacunas na legislação que comprometem as ações executivas, como o monitoramento de poluentes – especialmente os antimicrobianos - na água potável como também nas descargas de efluentes nos corpos hídricos, que representam uma séria ameaça à qualidade da água e risco à saúde humana e ambiental.

4. Considerações Finais

A presença de resíduos de antimicrobianos no meio ambiente, mesmo em baixa concentração, pode causar um impacto adverso à biodiversidade microbiana e potencialmente à saúde humana, por meio da formação de resistência bacteriana. No entanto, mesmo com os avanços das pesquisas, ainda são poucos estudos investigativos de contaminantes emergentes, em especial os antibióticos, no Brasil e em grande parte do mundo.

Os antimicrobianos, apresentam riscos ao meio ambiente com possíveis e imprevisíveis consequências aos ecossistemas aquáticos e à saúde. A disseminação de genes de resistência representa sérios problemas terapêuticos na medicina humana e veterinária. Neste sentido, o estudo do comportamento e impacto dos antibióticos, no ambiente e na saúde, consiste em grandes desafios em nível de pesquisas e políticas públicas, e essencial na avaliação de riscos e implementação de controle e regulação desses contaminantes.

As evidências disponíveis na literatura científica apontam que os parâmetros estabelecidos na legislação existente para os processos de tratamentos convencionais, nas Estações de Tratamento de Águas e Esgotos, não são adequados, suficientes e eficientes para remoção segura de inúmeros contaminantes emergentes, principalmente, os antimicrobianos.

Ao analisar os dispositivos legais e normativos a respeito dos poluentes em matrizes aquáticas, com um olhar crítico e direcionado aos antibióticos foi possível observar que, com o avanço da ciência e do conhecimento sobre os efeitos decorrentes da poluição dos corpos hídricos, de modo geral, os países têm buscado ampliar o monitoramento e a regulação de alguns contaminantes emergentes que antes não eram objeto de vigilância por parte dos órgãos competentes. A União

Europeia tem avançado muito na questão do controle da poluição hídrica, com várias medidas como a inclusão de alguns fármacos, especialmente antibióticos, na lista de 15 substâncias prioritárias para monitoramento.

Nos Estados Unidos, a regulação ainda é muito incipiente no que tange aos antibióticos, contemplando apenas um antibiótico - a eritromicina e seus resíduos como poluentes dos corpos hídricos.

No Brasil, em que pese o número de parâmetros legislados tenha aumentado significativamente ao longo dos anos, somente o atendimento a esse conjunto de parâmetros não garante a completa segurança da água, especialmente, pela captação de águas de recursos hídricos vulneráveis que recebem efluentes de origem doméstica e industrial, muitas vezes, com tratamentos inadequados e/ou insuficientes. Assim, ao comparar a conjuntura legal brasileira com a europeia e a norte-americana, observa-se uma lacuna na legislação brasileira no que diz respeito ao controle das substâncias químicas como os fármacos, entre outros poluentes emergentes, que não são regulamentados em águas. Sabe-se que, de forma generalizada, não é possível avaliar todas as substâncias potencialmente presentes nos corpos hídricos e na água destinada ao consumo humano, assim, isso requer um conjunto de condições e ações integradas para que a água destinada ao consumo humano não ofereça risco à saúde humana e ambiental.

Nesse sentido, considerando-se os aspectos socioambientais, evidencia-se a importância do controle desses poluentes em matrizes ambientais com estudos das atuais condições dos corpos hídricos, para subsidiarem políticas públicas e medidas possíveis e efetivas relativas à regulação desses micropoluentes em águas brasileiras. A educação ambiental é uma das alternativas importantes e promissoras para minimizar esse problema, com campanhas de conscientização para a população em geral como também para os profissionais da área da saúde, sobre o uso racional dos antibióticos, o descarte adequado e os seus impactos ambientais. Dessa forma, espera-se minimizar a contaminação dos recursos hídricos e os riscos diretos à exposição a reservatórios ambientais de patógenos resistentes aos antimicrobianos.

Trabalhos futuros com abordagens de dados de monitoramento e regulamentações de outros países como os da América Latina, abrangendo outros poluentes emergentes como os hormônios, serão de grande relevância para uma gestão sustentável dos recursos hídricos, para saúde humana, animal e ambiental.

Referências

- Albuquerque, T. L. O. (2016). *Caracterização da susceptibilidade de isolados bacterianos de origem ambiental e comunitária frente a desinfetante à base de compostos quaternários de amônio e a antimicrobianos*. Dissertação (Mestrado) - Instituto Nacional em Controle de Qualidade em Saúde. Fundação Oswaldo Cruz, 2016.
- ANA (2017). Agência Nacional de Águas (Brasil). Atlas esgotos: despoluição de bacias hidrográficas / Agência Nacional de Águas, Secretaria Nacional de Saneamento Ambiental. Brasília: ANA, 2017.
- ANA (2017a). Agência Nacional de Águas (Brasil). Conjuntura dos recursos hídricos no Brasil 2017: relatório pleno / Agência Nacional de Águas. Brasília: ANA, 2017.
- Andrieu, M. *et al.* (2015). Ecological risk assessment of the antibiotic enrofloxacin applied to Pangasius catfish farms in the Mekong Delta, Vietnam. *Chemosphere* 119, 407e 414.
- Blair, J. M. *et al.* (2015). Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Nature*, 13, 42-51.
- Bottoni, P., Caroli, S., Caracciolo, A.B. (2010). Pharmaceuticals as priority water contaminants. *Toxicological & Environmental Chemistry*, 92, 549-565.
- Brasil (1999). Ministério do meio ambiente. *Lei nº 9.795*, de 27 de abril de 1999. Diário Oficial da União, Brasília, 2000.
- Brasil (2005). Conselho Nacional do Meio Ambiente. Resolução CONAMA nº 357, de 17 de março de 2005. *Diário Oficial da União*: seção 1
- Brasil (2011). Conselho Nacional do Meio Ambiente. Resolução CONAMA nº 430 de 13 de maio de 2011. *Diário Oficial da União*.
- Brasil (2011). Ministério da Saúde. Portaria nº 2.914, de 12 de dezembro de 2011a. *Diário Oficial da União*: seção 1, 266.
- Brasil (2018). Ministério do Desenvolvimento Regional. Secretaria Nacional de Saneamento. *Sistema Nacional de Informações sobre Saneamento: 24º diagnóstico dos Serviços de Água e Esgotos. SNS/MDR*, 2019. 180 p.
- Carvalho, I.T., Santos, L. (2016). Antibiotics in the aquatic environments: A review of the European scenario. *Environment International*, v. 94, p. 736-757.

- Cesário, J.M.S. et al (2020). *Metodologia científica: Principais tipos de pesquisas e suas características*. Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. 05, 23-33. <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/educacao/tipos-de-pesquisas>. 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/educaçãotipos-de-pesquisas
- Chang, L. W. K. et al. (2015). Managing a nosocomial outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: an early Australian hospital experience. *Intern Med J.*, 45, 1037-1043.
- Chen, Y. et al. (2018). Occurrence, Distribution, and Risk Assessment of Antibiotics in a Subtropical River-Reservoir System. *Water*, 10, 104-120.
- Comissão Europeia (2000). Diretiva 60/2000/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 23 de outubro de 2000, que estabelece um quadro de ação comunitária no domínio da política da água. *Jornal Oficial das Comunidades Europeias*. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:02000L0060-20141120&from=GA>.
- Comissão Europeia (2001). Decisão nº 2455/2001/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 20 de novembro de 2001, que estabelece uma lista das substâncias prioritárias no domínio da política de água e altera a Diretiva 2000/60/CE. *Jornal Oficial das Comunidades Europeias*, L331, 1-3, 2001. <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/309e2a94-6831-4bac-b15b-a9cac54cbae0/language-pt>.
- Comissão Europeia (2008). Diretiva 105/2008/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de dezembro de 2008, relativa a normas de qualidade ambiental no domínio da política da água, que altera e subsequentemente revoga as Directivas 82/176/CEE, 83/513/CEE, 84/156/CEE, 84/491/CEE e 86/280/CEE do Conselho, e que altera a Directiva 2000/60/CE. *Jornal Oficial das Comunidades Europeias*. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32008L0105&from=EN>.
- Comissão Europeia (2015). Decisão de Execução da Comissão (UE) 2015/495, de 20 de março de 2015, que estabelece uma lista de substâncias Vigilância a nível da União no domínio da política da água nos termos da Diretiva 2008/105 / CE do Parlamento Europeu e do Conselho. *Jornal Oficial da União Europeia*, L78, 40-42, 2015. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32015D0495&from=EN>.
- Comissão Europeia (2018). Decisão de Execução (UE) 2018/840 da Comissão, de 5 de junho de 2018, que estabelece uma lista de vigilância das substâncias a monitorizar a nível da União no domínio da política da água, nos termos da Diretiva 2008/105/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, e que revoga a Decisão de Execução (UE) 2015/495 da Comissão [notificada com o número C(2018) 3362]. *Jornal Oficial da União Europeia*, L141, p. 9-12. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018D0840&from=PT>.
- Comissão Europeia (2019). *Abordagem Estratégica da União Europeia relativa aos Produtos Farmacêuticos no Ambiente*. Bruxelas: CE, 2019. (COM (2019) 128 final). <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52019DC0128&from=EN>.
- Comissão Europeia (2020). *Programa de Ação Ambiental para 2020*. Bruxelas: CE, 2018. <https://ec.europa.eu/environment/action-programme/>.
- EPA (2018). Agência de Proteção Ambiental. Laws & Regulations. Summary of the Clean Water Act. <https://www.epa.gov/laws-regulations/summary-clean-water-act>.
- EPA (2018a). Agência de Proteção Ambiental. United States. Contaminant Candidate List (CCL) and Regulatory Determination. Contaminant Candidate List 4-CCL 4. <https://www.epa.gov/ccl/contaminant-candidate-list-4-ccl-4-0>.
- Estrela, C. (2018). Metodologia da pesquisa científica: Ciência, Ensino, Pesquisa. Editora Artes Médicas.
- Gao, L., Shi, Y., Li, W., Liu, J., Cai, Y. (2012). Occurrence, distribution and bioaccumulation of antibiotics in the Haihe River in China. *Journal of Environmental Monitoring*, 14(4), 1248.
- Galler, H. et al. (2018). Multiresistant Bacteria Isolated from Activated Sludge in Austria. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(3), 479.
- GLASS (2018). Global Antimicrobial Resistance Surveillance System. *Report: early implementation 2016-2017*. Geneva: World Health Organization; 2018. (Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO).
- Jank, L. et al. (2014). Simultaneous determination of eight antibiotics from distinct classes in surface and wastewater samples by solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography–electrospray ionization mass spectrometry. Published online. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 1013-1037.
- Klamerth, N. et al. (2013). Photo-Fenton and modified photo-Fenton at neutral pH for the treatment of emerging contaminants in wastewater treatment plant effluents: A comparison. *Water Research*, 47, 833-840.
- Kulkarni, P. et al. (2017). Antibiotic Concentrations Decrease during Wastewater Treatment but Persist at Low Levels in Reclaimed Water. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2017, 14, 668.
- Kummerer, K. (2009). The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use – present knowledge and future challenges. *Journal of Environmental Management*. 90, 2354-2366.
- Lima, D. R. S. et al. (2017). Fármacos e desreguladores endócrinos em águas brasileiras: ocorrência e técnicas de remoção. *Eng. Sanit. Ambient.* 22, 1043-1054.
- Locatelli, M. A. F., Sodré, F. F., Jardim, W. F. (2011). Determination of antibiotics in Brazilian surface waters using liquid chromatography–electrospray tandem mass spectrometry. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 60 (2011) 385–393.
- Martins, André et al. (2019). Resistência a antimicrobianos de enterobactérias isoladas de águas destinadas ao abastecimento público na região centro-oeste do estado de São Paulo, Brasil. *Rev. Pan-Amaz. Saúde, Ananindeua*, 10, e 201900065, http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-62232019000100014&lng=pt&nrm=is.

- Monteiro, M. A. et al. (2016). Occurrence of Antimicrobials in River Water Samples from Rural Region of the State of Rio de Janeiro, Brazil. *Journal of Environmental Protection*, 7, 230-241.
- OMS (2018). Organização Mundial de Saúde. Antibiotic resistance. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>.
- Panditi, V. R., Batchu, S. R., Gardinali, P. R. (2013). Online solid-phase extraction– liquid chromatography–electrospray–tandem mass spectrometry determination of multiple classes of antibiotics in environmental and treated waters. *Anal Bioanal Chem*, 405, 5953–5964.
- Pereira, A. S. et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. UFSM.
- Pereira Junior, D. J. et al. (2006). Concentração inibitória mínima de oxitetraciclina para isolados de *Aeromonas Hydrophila* obtidos de diferentes fontes. *Ciênc. agrotec*, 30, 1190-1195.
- PNUMA (2017). Fronteras. Nuevos temas de interés ambiental. Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente, Nairobi. <https://www.unenvironment.org/resources/frontiers-2017-emerging-issues-environmental-concern>.
- Regitano, J.B., Leal, R.M.P. (2010). Comportamento e impacto ambiental de antibióticos usados na produção animal brasileira. *Revista Brasileira de Ciência do Solo*, 34, 601-616.
- Santos, L. H. M. L. M. et al. (2010). Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. *Journal of Hazardous Materials*, 175, 45-95. 10.1016/j.jhazmat.2009.10.100.
- Sarmah, A.K., Meyer, M. T., Boxall, A. B. A. (2006). A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (Vas) in the environment. *Chemosphere*, 65:725-759.
- Shimizu, A. et al. (2013). Ubiquitous occurrence of sulfonamides in tropical Asian waters. *Sci. Total Environ*. 452-453, 108 e 115.
- Thai, P. K. et al. (2018). Occurrence of antibiotic residues and antibiotic-resistant bacteria in effluents of pharmaceutical manufacturers and other sources around Hanoi, Vietnam.
- WHO (2018). Report on surveillance of antibiotic consumption: 2016-2018 early implementation. Geneva: World Health Organization; Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/oms-amr-amc-report-2016-2018/en/.
- Wiegand, I.; Hilpert, K.; & Hancock, R. E. W. (2008). Agar and broth dilution methods to determine the minimal inhibitory concentration (MIC) of antimicrobial substances. *Nature Protocols*, 3, 163-175.
- WWAP (2017). United Nations World Water Assessment Programme. Relatório mundial das Nações Unidas sobre desenvolvimento dos recursos hídricos - WWDR 2017: águas residuais- o recurso inexplorado. Itália, UNESCO. <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000247552>.