

**EFEITO ECOTOXICOLÓGICO E RESIDUAL DAS CEFALOSPORINAS DE PRIMEIRA
GERAÇÃO: UMA ANÁLISE INTEGRATIVA**

**ECOTOXICOLOGICAL AND RESIDUAL EFFECTS OF FIRST-GENERATION
CEPHALOSPORINS: AN INTEGRATIVE ANALYSIS**

 <https://doi.org/10.63330/aurumpub.065-012>

Ricardo Lucas dos Anjos da Luz

Discente Bacharelado em Farmácia

Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO)

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3121855014569349>

Deborah Campos Feijolli

Farmacêutica

Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO)

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3945921732902781>

Patrícia Carla Giloni de Lima

Bióloga, Doutora em Ciências da Engenharia Ambiental

Docente do Departamento de Ciências Biológicas na Universidade Estadual do Centro-Oeste
(UNICENTRO)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-8588>

Daniel Brustolin Ludwig

Farmacêutico, Doutor em Química

Docente do Departamento de Farmácia na Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO) e no
Centro Universitário Guairacá (UNIGUAIACÁ)

E-mail: dludwig78@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4948-3133>

Resumo

Este trabalho objetivou sintetizar evidências sobre o efeito ecotoxicológico e residual das cefalosporinas de primeira geração em ambientes aquáticos. A revisão integrativa seguiu as diretrizes PRISMA 2020, consultou a base PubMed e documentos complementares entre fevereiro e julho de 2025, considerou artigos originais publicados de 2015 a 2025 e aplicou critérios de inclusão (ensaios experimentais com cefalosporinas de primeira geração) e exclusão (revisões, gerações posteriores de cefalosporinas). A análise incluiu três estudos principais que avaliaram a toxicidade aguda de ceftiofur e cefapirina em *Daphnia magna*, determinando EC₅₀ e LC₅₀ para ceftiofur e ausência de efeito significativo para cefapirina até 510 µM. A fototransformação por UV-C elevou mortalidade e imobilidade apenas nos subprodutos de cefapirina. Outro estudo descreveu resposta característica para *Chlorella pyrenoidosa* exposta a cefradina: estimulação de crescimento e clorofila a, seguida de inibição em concentrações superiores. O terceiro estudo previu via QSAR que a maioria dos subprodutos de cefalexina apresenta toxicidade aquática

reduzida, com exceção de P7. Os achados evidenciam discrepância entre concentrações de ensaio e níveis ambientais, realçam a importância de avaliar produtos de degradação e padrões horméticos, e apontam lacunas em testes de concentrações relevantes, misturas de poluentes e validação *in vivo* de subprodutos. Recomenda-se padronizar protocolos ecotoxicológicos em matrizes reais, revisar valores obtidos e investigar tecnologias avançadas de remoção para mitigar os riscos ecológicos e de saúde pública.

Palavras-chave: Cefalosporinas de primeira geração; Contaminantes emergentes; Ecotoxicologia aquática; Resíduos farmacêuticos.

Abstract

This study aimed to synthesize evidence regarding the ecotoxicological and residual effects of first-generation cephalosporins in aquatic environments. The integrative review followed PRISMA 2020 guidelines, consulted PubMed and supplementary documents between February and July 2025, considered original articles published from 2015 to 2025, and applied inclusion criteria (experimental assays with first-generation cephalosporins) and exclusion criteria (reviews, later generations of cephalosporins). The analysis included three key studies evaluating the acute toxicity of ceftiofur and cefapirin on *Daphnia magna*, determining EC₅₀ and LC₅₀ values for ceftiofur and finding no significant effect for cefapirin up to 510 µM. UV-C phototransformation increased mortality and immobility only in cefapirin by-products. Another study described a characteristic response in *Chlorella pyrenoidosa* exposed to cefradine: stimulation of growth and chlorophyll a, followed by inhibition at higher concentrations. The third study predicted via QSAR that most cephalixin by-products exhibit reduced aquatic toxicity, with the exception of P7. The findings highlight a discrepancy between assay concentrations and environmental levels, underscore the importance of evaluating degradation products and hormetic patterns, and identify gaps regarding testing at relevant concentrations, pollutant mixtures, and *in vivo* validation of by-products. Recommendations include standardizing ecotoxicological protocols in real matrices, reviewing obtained values, and investigating advanced removal technologies to mitigate ecological and public health risks.

Keywords: Aquatic ecotoxicology; Emerging contaminants; First-generation cephalosporins; Pharmaceutical residues.

1 INTRODUÇÃO

Uma das grandes preocupações ambientais atuais é a poluição de recursos hídricos e de outras superfícies por contaminantes emergentes, especialmente antibióticos (Liu et al., 2018; Alquzweeni et al., 2021a). Vestígios desses fármacos já foram detectados em solo, sedimentos, águas residuais tratadas e não

tratadas, águas superficiais, águas subterrâneas e até na água destinada ao consumo humano (Alshammari et al., 2020).

Mesmo após o metabolismo em seres humanos e animais e múltiplos estágios de tratamento de águas residuais, mais de 58% dos resíduos de antibióticos são liberados nos ambientes receptores – águas superficiais, solo e sedimentos (Zhang et al., 2019). Sabe-se também que esses compostos chegam aos corpos d'água por meio de efluentes de estações de tratamento domésticas, de esgoto hospitalar, de descargas da indústria farmacêutica e de práticas de aquicultura (Liu et al., 2018).

Um estudo recente empregou um modelo global de destino de contaminantes para estimar a quantidade anual de antibióticos de origem humana lançada em rios naturais. Com base em dados de consumo per capita e frações de excreção, concluiu-se que, dos 40 antibióticos mais usados (29.200 t/ano), cerca de 8.500 t atingem sistemas fluviais a cada ano, o que equivale a quase um terço do total consumido pela população (Macedo et al., 2025). Além disso, esse estudo apontou que os processos naturais de atenuação (decaência em rios e retenção em lagos) não são suficientes para evitar concentrações críticas em diversas regiões, sobretudo no Sudeste Asiático, onde o crescimento do consumo e a infraestrutura de tratamento limitada agravam o problema (Macedo et al., 2025).

Os antibióticos são amplamente empregados para combater infecções bacterianas tanto em pessoas quanto em animais, além de serem usados na agricultura, na aquicultura e na medicina veterinária (Alquzweeni et al., 2021b). Conforme Dehghan et al. (2019), uma parte significativa do medicamento administrado, entre 30 a 90% da dose, é excretada do organismo sem sofrer alteração. Essa porção excretada na urina e nas fezes acaba entrando no esgoto doméstico, permanecendo ativa e sendo liberada no meio ambiente (Rahmani et al., 2020).

No contexto dos agentes antimicrobianos, as cefalosporinas derivam do ácido 7-aminocefalosporânico e exibem estreita semelhança estrutural com as penicilinas, porém apresentam maior resistência à β -lactamase de diversos microrganismos (Katzung; Masters; Trevor, 2017).

As cefalosporinas de primeira geração, são amplamente utilizadas na prática clínica humana e veterinária para o tratamento de infecções do trato respiratório, urinário e de tecidos moles (Yang et al., 2021). representando entre 50-70% do total de antibióticos usados por humanos. Em termos de distribuição geográfica, a América do Norte domina uma parte significativa do mercado global de cefalosporinas, com uma participação elevada em receitas e uso hospitalar, enquanto regiões da Ásia-Pacífico mostram crescimento percentual mais alto projetado nos próximos anos, em função da expansão de acesso a cuidados de saúde e aumento de infecções tratáveis com cefalosporinas (Mordor Intelligence, 2026).

Essa classe de antibióticos é recomendada também, para a prevenção de infecções em cirurgias (profilaxia) e no tratamento de problemas infecciosos que afetam a pele, tecidos moles, ossos, articulações e o trato urinário, especialmente em pacientes com alergia à penicilina. Seu uso é incentivado quando o

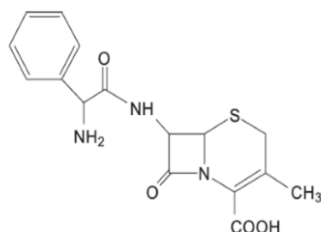
microrganismo causador da infecção é suscetível, ajudando a evitar o desenvolvimento de resistência e os gastos desnecessários com medicamentos de gerações mais avançadas (Thompson e Wright, 1983; Peltola et al., 2012).

O espectro de ação das cefalosporinas de primeira geração abrange principalmente bactérias Gram-positivas, como *Staphylococcus aureus* (incluindo cepas β -lactamase positivas) e *Streptococcus pyogenes*, além de atividade moderada contra bacilos Gram-negativos — por exemplo, *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*. Entre os fármacos mais representativos estão a cefalexina (oral), cefazolina (parenteral) e cefalotina (parenteral) (Estratégia Med, 2024; Sanarmed, 2025).

Esses antimicrobianos apresentam elevada solubilidade em água e baixa taxa de metabolização, sendo predominantemente excretados de forma inalterada através da urina (Sharma et al., 2019). Embora eficazes contra Gram-positivos, apresentam ação limitada em Gram-negativos. Os patógenos alvo incluem estreptococos, estafilococos sensíveis e resistentes à penicilina e pneumococos sensíveis à penicilina (Kleiner, 2018).

A cefalexina (Figura 1), um antibiótico de amplo espectro, é utilizada no tratamento de sinusite, infecções do trato respiratório, de pele, ouvido, ósseas, geniturinárias e dentárias. Devido ao grupo carboxílico, apresenta polaridade e solubilidade moderada em água, além de alta permeabilidade, enquadrando-se na classe II da Classificação Biofarmacêutica.

Figura 1: Fórmula estrutural da cefalexina (ÁCIDO (6R,7R)-7-[(2R)-2-AMINO-2FENILACETAMIDO]-3-METIL-8-OXO-5-TIA-1-AZABICICLO[4.2.0]-OCT-2-ENO-2-CARBOXÍLICO)



Fonte: Paula, Almeida e Cassela (2010).

Segundo Alqzweeni et al. (2021a), a persistência da cefalexina em corpos d'água pode causar danos a plantas aquáticas e evidencia a carência de estudos ecotoxicológicos que avaliem, do ponto de vista bioquímico, a exposição desse grupo de organismos-teste à cefalexina.

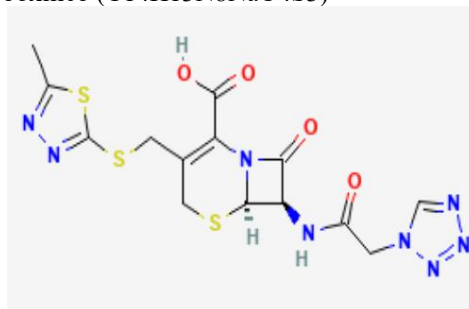
Estudos indicam que aproximadamente 80 a 90% da cefalexina administrada é excretada de maneira inalterada, o que aumenta sua carga ambiental, principalmente em regiões com infraestrutura de saneamento básico inadequada ou com estações de tratamento de esgoto incapazes de remover eficazmente resíduos farmacêuticos (Nguyen et al., 2021; Martins et al., 2023). A literatura evidencia que os processos de

tratamento convencionais, como a ativação biológica de lodos, apresentam eficiência limitada na remoção de antibióticos β -lactâmicos, incluindo as cefalosporinas (Gonçalves et al., 2020).

De modo semelhante, a cefazolina e a cefalotina são excretadas predominantemente inalteradas pela via renal, cujas características farmacocinéticas exigem ajuste posológico em casos de disfunção renal, reforçando o papel fundamental dos rins na eliminação desses fármacos (Hospital Sírio-Libanês, 2024).

A cefazolina (Figura 2) é uma cefalosporina de primeira geração cuja atividade funcional decorre do arranjo específico das cadeias laterais. No átomo 7 do núcleo cefalosporânico (posição R1) encontra-se um grupo 1H-tetrazol-1-tiol, enquanto na posição 3 (R2) está ligado um substituinte 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-tiol. Essas duas cadeias laterais conferem à cefazolina propriedades farmacológicas relevantes: a porção tetrazolil melhora a afinidade ao alvo e certas características farmacocinéticas e o grupo tiadiazol-sulfeto influencia a estabilidade e a interação com enzimas bacterianas. A singularidade desses substituintes R1/R2 explica, em parte, por que as reações de hipersensibilidade à cefazolina tendem a ser específicas às suas cadeias laterais, e não ao anel β -lactâmico comum a outras classes de antibióticos (Chaudhry et al., 2019; Sarfani et al., 2022).

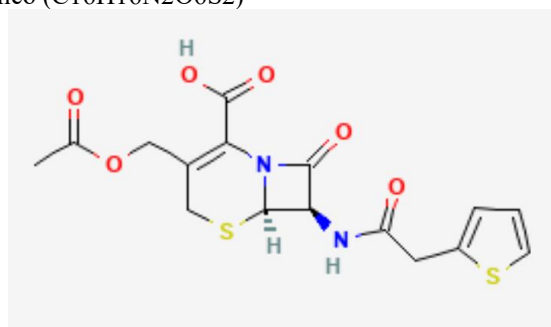
Figura 2: Fórmula estrutural da cefazolina 3-[[[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiol]metil}-8-oxo-7-[2-(1H-tetrazol-1-il)acetamido]-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]octo-2-eno-2-carboxílico (C₁₄H₁₃N₈NaO₄S₃)



Fonte: PUBCHEM (2025).

Como cefalosporina de primeira geração, a cefalotina mantém o núcleo β -lactâmico ligado a um anel di-hidrotiazínico, mas distingue-se pela cadeia lateral tienil na posição 7. Esse substituinte contribui tanto para o espectro de atividade quanto para certa resistência a algumas β -lactamases. Por meio dessa estrutura, a molécula liga-se às proteínas ligadoras de penicilina (PBPs) bacterianas e inibe a síntese da parede celular (Zulkipli et al., 2017; Barba-Ostria et al., 2025).

Figura 3: Estrutura química da Cefalotina Ácido (6 R ,7 R)-3-(acetiloximetil)-8-oxo-7-[(2-tiofen-2-ilacetil)amino]-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico (C₁₆H₁₆N₂O₆S₂)



Fonte: PUBCHEM (2025).

Efluentes contendo cefalosporina incluem substâncias orgânicas tóxicas, sais inorgânicos e princípios ativos farmacêuticos, os quais configuram um risco potencial para os seres vivos no ambiente. Assim, a eliminação de antibióticos cefalosporínicos do meio ambiente se faz necessária, uma vez que eles elevam os níveis de demanda química de oxigênio, gerando toxicidade nos efluentes e o surgimento de microrganismos resistentes às cefalosporinas. (Selvi et al., 2019).

A revisão crítica de Ribeiro et al. (2018) relata que há registros de cefalosporinas em águas residuais, efluentes domésticos e corpos d'água naturais, com concentrações que variam de cerca de 0,30 ng/L até cerca de 0,03 mg/L.

O tratamento de efluentes domésticos é capaz de remover certa porcentagem de alguns poucos antibióticos e isso contribui com a resistência bacteriana no ambiente, o que afeta a saúde humana (Shohkooki et al., 2018). Uma Campanha realizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) avaliou o estado da resistência a antibióticos, destacando a classe das cefalosporinas como as que devem ser usados com cautela, pois possuem alto potencial para causar resistência bacteriana (Benarab e Fangninou, 2020).

O ambiente funciona como repositório de bactérias resistentes e genes de resistência, favorecendo sua troca entre populações humanas, animais e naturais. Em estações de tratamento de esgoto, solos agrícolas e sistemas aquáticos, o aporte contínuo de resíduos antibióticos intensifica a seleção e a dispersão desses genes (Larsson e Flach, 2021).

A exposição contínua de organismos não-alvo a esses contaminantes pode desencadear efeitos adversos em diferentes níveis tróficos, incluindo alterações fisiológicas, comportamentais, reprodutivas e bioquímicas (Chen et al., 2018). Embora os dados sobre cefalosporinas de primeira geração sejam escassos, evidências apontam que seus produtos de degradação podem apresentar toxicidade subletal ou letal em organismos aquáticos. Messaâdia et al. (2022) mostraram que certos subprodutos da degradação da cefalexina são mais tóxicos do que a molécula original em algas.

Rezaee, Kosari-Nasab e Movafeghi (2023) demonstram que a cefazolina interfere na fotossíntese e crescimento de algas verdes (*Chlorella vulgaris*) apresentando diminuição do número de células com o

aumento das concentrações do antibiótico. Isso indica que mesmo antibióticos considerados “menos usados” no contexto ambiental podem exercer efeitos tóxicos relevantes nas primeiras trocas de matéria biológica da cadeia trófica aquática.

Além dos efeitos diretos, a persistência desses compostos no ambiente pode ser influenciada por fatores abióticos, como pH, temperatura, radiação solar e a presença de outros contaminantes, como metais pesados e microplásticos (Santos et al., 2021). Esses fatores podem potencializar ou atenuar a toxicidade das cefalosporinas, além de promover a formação de subprodutos de degradação com potenciais efeitos ecotoxicológicos ainda pouco conhecidos (Li et al., 2020).

Outro aspecto importante é que a transformação de cefalosporinas, por processos como cloração ou tratamento de água, pode gerar produtos mais tóxicos ou com diferentes mecanismos de ação, que ainda não estão bem caracterizados. Wang e Zhuan (2013) investigaram a transformação da cefazolina durante cloração, produz vários subprodutos oxidativos que dependem do pH e da dose de cloro, com potenciais implicações genotóxicas ou ecotoxicológicas pouco exploradas.

Pelo apresentado, torna-se evidente a necessidade de uma síntese crítica das evidências disponíveis sobre os efeitos ecotoxicológicos das cefalosporinas de primeira geração, considerando especialmente sua excreção inalterada e os impactos ambientais decorrentes. Para entender a ocorrência, os mecanismos de toxicidade, os produtos de degradação e os efeitos em diferentes níveis biológicos das cefalosporinas de primeira geração é fundamental para avaliar o risco ambiental e orientar políticas de monitoramento e regulação.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Sintetizar informações disponíveis entre 2015 e 2025, sobre o efeito ecotoxicológico e residual gerado pela presença de antibióticos da classe das cefalosporinas de primeira geração, bem como as ocorrências que esse evento pode desencadear. Reunir e analisar a dados da base científica sobre os efeitos ecotoxicológicos das cefalosporinas de primeira geração, com ênfase em sua excreção inalterada e os impactos ambientais decorrentes. Esta revisão tem por objetivo sintetizar os resultados de estudos primários com diferentes abordagens metodológicas (qualitativas e/ou quantitativas) sobre o efeito ecotoxicológico das cefalosporinas de primeira geração, com foco em artigos que detalham procedimentos experimentais.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Descrever o perfil farmacocinético das principais cefalosporinas de primeira geração, enfatizando sua excreção renal inalterada;

Destacar a ocorrência e concentração ambiental em corpos d’água;

Analisar os efeitos ecotoxicológicos observados em diferentes organismos;

Avaliar os fatores ambientais que condicionam a degradação, persistência e toxicidade desses compostos e de seus produtos de degradação.

3 METODOLOGIA

O desenvolvimento desta revisão seguiu as etapas metodológicas fundamentadas nas recomendações do checklist PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), que orienta a elaboração de revisões para maior transparência e rigor científico (Page et al., 2021).

A estrutura metodológica do estudo foi estabelecida em seis etapas: 1) Definição do tema e elaboração da questão norteadora; 2) Definição dos critérios para busca na literatura e amostragem; 3) Coleta de dados dos artigos selecionados; 4) Análise e avaliação dos resultados; 5) Interpretação dos resultados; e 6) Apresentação da revisão (Mendes; Silveira; Galvão, 2008).

A questão de pesquisa (ou questão norteadora) que guiou esta revisão foi elaborada com base no acrônimo PECOS, amplamente utilizado em revisões de estudos de intervenção e exposição, conforme detalhado no Quadro 1.

Quadro 1: Estrutura e questão de pesquisa (Estratégia PECOS).

Questão	Pesquisa
P (População/Sistema)	Ambientes aquáticos, solos e organismos expostos.
E (Exposição)	Cefalosporinas de primeira geração mais utilizadas (Cefalexina, Cefazolina, Cefalotina).
C (Comparador)	Ausência de exposição ou níveis de referência (Controle).
O (Desfecho)	Efeitos ecotoxicológicos (toxicidade aguda/crônica, bioacumulação, alterações microbiológicas).
S (Tipo de estudo)	Ensaio laboratoriais, estudos de monitoramento ambiental e modelagens.

Fonte: Autoria própria (2025).

3.1 BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

A busca por artigos foi realizada nas bases de dados PubMed devido à sua ampla cobertura em ciências da saúde, meio ambiente e toxicologia. De forma complementar, para a estruturação do artigo, foram consultados relatórios de órgãos ambientais, manuais, bulas e capítulos de livros. As buscas foram realizadas entre fevereiro e julho de 2025. A estratégia de busca utilizou os seguintes descritores, combinados com operadores booleanos (AND/OR): (Ecotoxicity OR Ecotoxicology) AND (Cephalosporin). Outras combinações como “Ecotoxicity” AND (Cephalexin OR Cefazolin OR Cefadroxil OR Cefradine OR Cefapirin) foram utilizados na plataforma para obter resultados também de revisões e

ampliar a busca. Também foram usados filtros para limitar os resultados de publicações entre 2015 e 2025, com disponibilidade de texto completo e em inglês, português ou espanhol.

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos na revisão artigos originais publicados entre 2015 e 2025, estudos que abordaram a presença ambiental, ecotoxicidade ou comportamento ecotoxicológico de cefalosporinas de primeira geração, trabalhos que relataram dados experimentais sobre toxicidade em organismos aquáticos ou terrestres.

Os critérios de exclusão foram artigos duplicados encontrados na base de dados, estudos que fossem revisões de literatura (sistemática, integrativa, narrativa), editoriais, estudos que avaliassem exclusivamente cefalosporinas de segunda, terceira ou quarta geração.

Através da busca inicial foram obtidos 16 resultados. O baixo número de resultados específicos foi gerenciado pela triagem manual rigorosa, garantindo a inclusão apenas de estudos que atendiam ao foco da primeira geração.

O processo seguiu três etapas de triagem, sendo elas: leitura de títulos e resumos com aplicação imediata dos critérios de inclusão e exclusão; leitura na íntegra dos artigos elegíveis na primeira etapa, para confirmação da relevância e elegibilidade; análise de motivos de exclusão para identificar e registrar os motivos de eliminação dos estudos após a leitura completa.

A extração dos dados dos artigos incluídos foi realizada por meio de um formulário simples desenvolvido na pesquisa. O instrumento foi desenhado para obter os elementos essenciais dos estudos, otimizando o processo.

O formulário de extração de dados continha os seguintes itens

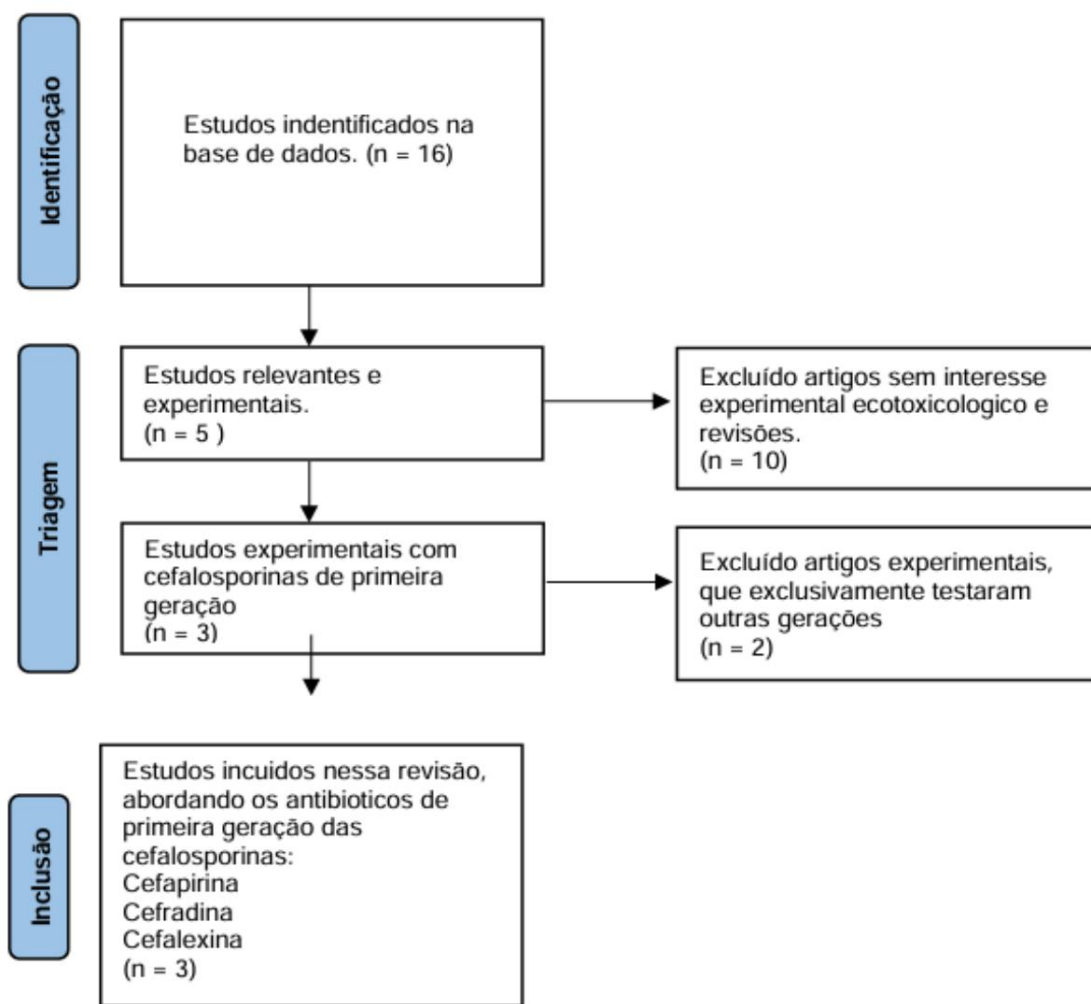
- Título do artigo e referência (autor e ano);
- Espécie ou tipo de teste ecotoxicológico aplicado;
- Efeito ecotoxicológico causado;
- Resultado obtido.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise e síntese dos dados foram conduzidas por meio de uma abordagem descritiva e categorizada. Os resultados foram agrupados e apresentados com base na categorização dos efeitos ecotoxicológicos (toxicidade em micro-organismos, toxicidade em organismos aquáticos, indução de resistência). Essa categorização permitiu uma síntese narrativa e a identificação de lacunas de conhecimento e tendências nos estudos sobre o efeito das cefalosporinas de primeira geração no meio ambiente.

O processo de seleção é apresentado por meio de um fluxograma adaptado do modelo PRISMA.

Figura 4: PRISMA.



Fonte: Autoria própria (2025).

No Estudo de Ribeiro et al. (2018) em que avaliaram o efeito ecotoxicológico causado por dois antibióticos de uso veterinário cefalosporínicos, um sendo da primeira geração (cefapirina), e outro da terceira geração (ceftiofur), foi realizado um teste de toxicidade aguda, que durou 48h, em *Daphnia magna*, um microcrustáceo de água doce. Esses organismos, foram expostos a diferentes concentrações de cefapirina e ceftiofur, para avaliar imobilização e mortalidade causadas pelos antibióticos, utilizando o kit DaphToxKit F™ que contém ovos secos de *Daphnia magna*, estes são hidratados e incubados por 72 horas para obtenção de neonatos saudáveis com menos de 24 horas de idade.

Nesse estudo as concentrações testadas para as cefalosporinas foram preparadas em água doce padrão (SFW). Para a cefalosporina cefarina não tratada utilizou-se uma faixa que vai de 0,01 µM a 1.000 µM. Após os experimentos fotolíticos, as soluções tratadas foram diluídas em série e testadas nas frações 5 a 85% das soluções tratadas originais. A metodologia se resume na exposição com 4 repetições por concentração, placas mantidas no escuro a 20 ± 1 °C. Esses organismos são então expostos a diferentes

concentrações da substância em água doce sintética (SFW), conforme as diretrizes da OECD 202 (OECD, 2004). É então observado a imobilização e mortalidade, onde organismos que não nadam ou não respondem a estímulos são considerados imóveis, enquanto a ausência de batimentos cardíacos indica morte.

O ceftiofur apresentou toxicidade aguda significativa, com valores de EC_{50} de $139 \mu M$ ($\approx 79 \text{ mg.L}^{-1}$) e LC_{50} de $179 \mu M$ ($\approx 102 \text{ mg.L}^{-1}$). Em contraste, a cefapirina não demonstrou toxicidade relevante na faixa testada, com valores superiores a $510 \mu M$, não atingindo os critérios de efeito significativo. Apesar disso, os valores foram registrados em 24 e 48h, mas a modelagem referida considera apenas os dados de 48h. Os percentuais observados a cada concentração foram convertidos e ajustados por análise de probit, para obter EC_{50} / LC_{50} de 48h, com estimativas estatísticas que permitem comparar a toxicidade entre ceftiofur e cefapirina. O artigo reporta valores para o ceftiofur (CEF) e indica ausência de valores confiáveis para a cefapirina (CEPA) dentro da faixa testada, portanto para CEPA o EC_{50} / LC_{50} não são determinados dentro da faixa testada, pois os efeitos estão acima de $\sim 510 \mu M$, ou seja, sem toxicidade aguda significativa nas concentrações avaliadas.

Em contrapartida, foram realizados testes com fototransformação (radiação UV-C 254 nm), típica de processos de desinfecção de água. Observando-se que à medida que as doses de radiação aumentavam, as respostas observadas (imobilidade e mortalidade) também aumentavam. Foram preparadas soluções de $2 \mu M$ de CEF e $4 \mu M$ de CEPA. As amostras foram irradiadas em reator a 254 nm e amostradas após doses acumuladas que correspondem a depleções modeladas (porcentagem da substância original que foi removida ou degradada devido à irradiação) de CEF de 0, 52, 77 e 95% e de CEPA de 0, 58, 82 e 97%. As concentrações pós-tratamento foram confirmadas por HPLC- DAD, porém após os testes com *Daphnia magna* os níveis de CEF e CEPA estavam abaixo do LOD / LOQ não havendo mais resquícios detectáveis das moléculas originais e nenhum pico adicional foi observado.

Para as amostras irradiadas, verificou-se aumento da imobilidade e da mortalidade conforme a dose de UV-C aumenta, com respostas dose-dependentes mais pronunciadas nas maiores frações. Ribeiro et al. (2018) concluíram que os subprodutos de fotodegradação, geraram maior toxicidade com o antibiótico cefapirina, o que não ocorreu com o ceftiofur. Portanto padrão claro de aumento de efeitos com exposição prévia a UV-C demonstra que a fototransformação da cefapirina gera subprodutos com maior toxicidade para *D. magna* do que o composto inicial.

No estudo de Guo, Xie e Chen (2015) onde os autores investigaram efeitos isolados da cefradina e em mistura com ceftazidima, foi revelado a presença de respostas em produtores primários e potenciais interações que modulam toxicidade e fisiologia algal. A cefradina, uma cefalosporina de primeira geração largamente empregada em veterinária, mostrou efeitos diretos sobre a fisiologia de microalgas, destacando-se por estimular a taxa de crescimento e o teor de clorofila em faixas de concentração moderadas e por induzir inibição em níveis elevados. No estudo, os autores usaram metodologia de

superfície de resposta para testar combinações com ceftazidima. Os termos principais do modelo associaram cefradina a aumentos significativos da taxa de crescimento até aproximadamente 30 mg.L⁻¹, seguidos por declínio em concentrações superiores.

O experimento utilizou a Metodologia de Superfície de Resposta (RSM) para avaliar como duas variáveis independentes influenciam respostas biológicas na alga *Chlorella pyrenoidosa*, cultivada em meio BG-11, com pH 8,0, temperatura de 26 ± 1 °C, fotoperíodo 12:12 h (L:D) e iluminação de 2000 lx. Culturas sem antibiótico serviram como controle. A cefradina foi testada isoladamente como fator A no Delineamento Composto Central (CCD), com concentrações variando de 1,7 a 58,3 mg.L⁻¹ (nível central ≈ 30 mg.L⁻¹) em três réplicas por tratamento e múltiplos pontos centrais. O ensaio teve 48h de duração nas mesmas condições ambientais. O CCD permitiu estimar o efeito exclusivo da cefradina (termos A e A²) e sua interação com a ceftazidima (A×B). Diferentes combinações dos fatores foram testadas e os resultados: taxa de crescimento, clorofila a e atividade de SOD, foram analisados estatisticamente (coeficientes, R² e p-valores) e representados por superfícies 3D e mapas de contorno, evidenciando as variações das respostas conforme as concentrações de ambos os antibióticos.

Foram monitoradas três respostas após 48h de exposição. A taxa de crescimento populacional (PGR) foi calculada pela fórmula que relaciona a densidade celular inicial com a densidade no tempo em que a população atinge seu pico de crescimento. O teor de clorofila a foi determinado segundo um método padrão descrito na literatura, fornecendo uma estimativa da concentração relativa de pigmento nas células. A atividade/teor de SOD (superóxido dismutase) foi mensurada por protocolo padrão destinado a avaliar a resposta antioxidante da alga frente ao estresse.

O aumento das concentrações dos antibióticos influencia diretamente as respostas biológicas (efeito linear), podendo ocorrer variações não proporcionais em níveis mais altos (efeito quadrático). Além disso, os dois compostos podem interagir entre si (efeito A×B), resultando em efeitos combinados diferentes dos individuais.

A resposta observada em concentrações mais baixas sugere um padrão compatível com hormese, que é caracterizado por efeitos menos graves ou até efeitos compensatórios em baixas doses e aumento de efeitos deletérios em doses maiores (Calabrese e Baldwin, 2001).

A cefradina e a ceftazidima apresentaram padrões de resposta semelhantes em *Chlorella pyrenoidosa*, ambos exibindo comportamento não linear característico de hormese: estimulação da taxa de crescimento e aumento do teor de clorofila em concentrações moderadas, seguidos por redução desses parâmetros em níveis mais elevados.

Outro estudo realizado por Masmoudi et al. (2022) em que os autores usaram cálculos teóricos baseados na Teoria do Funcional da Densidade (DFT) para estudar a reatividade da cefalexina frente ao ataque de radicais ·OH., prever os mecanismos de degradação e por fim avaliar a toxicidade dos

subprodutos gerados. A sua metodologia se baseou no uso do um Software Gaussian 16 para cálculos, a cefalexina foi estudada em formas neutra e ionizada, nas fases gasosa e aquosa. Por meio de Índices de Fukui, identificaram os sítios mais reativos da molécula e por fim, a avaliação de toxicidade foi feita com o software ECOSAR para peixes, algas verdes e *Dáfnia*. A degradação da cefalexina iniciada por radicais hidroxila ($\cdot\text{OH}$) ocorre por duas vias principais: adição de $\cdot\text{OH}$ a carbonos insaturados e abstração de hidrogênio em átomos H suscetíveis, gerando respectivamente radicais de adição e radicais de carbono. Adição de $\cdot\text{OH}$ forma intermediários que enfraquecem ligações vizinhas, promovendo hidrólise de amidas cíclicas, desmetilação, desaminação e subsequente fragmentação da molécula. A abstração de H gera radicais estabilizados por conjugação ou hiperconjugação que evoluem por rearranjos e clivagens levando à perda de unidades como benzilamina, grupos metila, CO_2 e OH.

É explicitamente visto a importância de considerar múltiplos níveis tróficos e endpoints ecotoxicológicos na avaliação de risco ambiental de fármacos. No estudo de Ribeiro et al. (2018), há ensaios robustos que seguem diretrizes reconhecidas e combinam avaliação química e biológica, contudo há limitações no que se refere às concentrações nominais usadas nas séries agudas e crônicas, que são muito superiores às concentrações ambientais tipicamente relatadas para antibióticos em corpos d'água. Isso dificulta a avaliação do risco ambiental real, pois efeitos detectáveis em mg.L^{-1} não se traduzem diretamente em risco quando as concentrações ambientais estão em ng.L^{-1} a $\mu\text{g.L}^{-1}$. Essa discrepância dificulta a tradução direta do risco, uma vez que os efeitos subletais, crônicos e os riscos de exposição a misturas em baixíssimas concentrações ambientais não são totalmente capturados por testes de toxicidade aguda padrão.

Lacunas foram identificadas nos trabalhos, como por exemplo: por trás do fato de CEPA ter sido testado numa faixa de concentrações significativamente menor que CEF e a ausência de justificativa experimental explícita, o que deixa incertezas sobre razões críticas como diferenças de solubilidade, potência toxicológica esperada e relevância ambiental prevista. Essas hipóteses têm implicações distintas, o que dificulta comparar diretamente a toxicidade relativa entre CEPA e CEF e limita a extrapolação dos resultados para risco ambiental.

O uso de UV-C (254 nm) simula processos de desinfecção, mas possui aplicação limitada para cenários naturais. Os resultados sugerem que processos de desinfecção baseados em UV-C aplicados a águas contendo CEPA podem gerar subprodutos ecotóxicos. A extrapolação para corpos receptores pós-tratamento requer uma discussão mais ampla sobre a formação de subprodutos em matrizes complexas e efeito de matéria orgânica natural. Porém o estudo falha ao não identificar quimicamente os principais fotoprodutos nem propor mecanismos de ação.

Sem identificação e quantificação dos subprodutos, torna-se difícil avaliar persistência, toxicidade relativa e então a persistência no ambiente. Os autores reconhecem ainda, que a fototransformação foi realizada em água ultrapura/tampão havendo ausência de testes em matrizes reais (água bruta, efluente) o

que impede avaliar o papel da matéria orgânica, sólidos e íons inorgânicos na formação e mitigação de fotoprodutos.

Já nos efeitos observados por Guo, Xie e Chen (2015) em dezenas de mg.L^{-1} há baixa correspondência com concentrações ambientais ($\text{ng}-\mu\text{g.L}^{-1}$), pois a falta de mensuração das concentrações residuais durante o ensaio; tempo de exposição curto; matriz simples, podem ser consideradas implicações neste trabalho. Os resultados foram estatisticamente robustos para a taxa de crescimento, permitindo identificar termos lineares e quadráticos significativos, mas a relevância ambiental é limitada pelas concentrações testadas, muito superiores às encontradas tipicamente em ambientes aquáticos. O que restringe conclusões sobre persistência, mecanismos e efeitos crônicos. Recomenda-se investigação adicional em concentrações ambientalmente relevantes, com medição química das exposições, ensaios de maior duração.

No trabalho realizado por Masmoudi et al., (2022), verifica-se que apesar de existirem subprodutos mais tóxicos, a avaliação geral indica que a degradação fotocatalítica é, em termos preditos, um processo seguro para organismos aquáticos, pois a maioria dos produtos finais previstos é classificada como não tóxica segundo as faixas ECOSAR/GHS usada, porém os valores são estimativas e não resultam de testes ecotoxicológicos experimentais *in vivo*, podendo diferir de resultados empíricos, especialmente para metabólitos com propriedades atípicas.

Além de que, observa-se ausência de avaliação de mistura e efeitos sinérgicos: não são consideradas interações entre subprodutos, entre subprodutos e a molécula-mãe, nem com outros contaminantes ambientais.

A ausência de relatórios sobre parâmetros de entrada ECOSAR, o que implica no não detalhamento de quais classes estruturais ou parâmetros foram usados no ECOSAR para cada subproduto, dificulta a replicabilidade. Também não houve comparação com dados experimentais publicados ou com estudos similares para construir validação cruzada das predições. Portanto, pela análise integrada do artigo.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A conexão entre a resistência bacteriana e a ecotoxicologia é inegável, onde a presença de antibióticos e outros contaminantes em diversos ecossistemas cria um ambiente propício para a seleção, a persistência e a propagação de genes de resistência. Esse ciclo eleva tanto os perigos ecológicos quanto os riscos para a saúde pública. Dessa forma, a gestão e a redução da poluição por esses agentes contaminantes tornam-se medidas indispensáveis para enfrentar a crescente crise da resistência.

Conclui-se, portanto, que há muitas lacunas quando se fala desses eventos, visto que poucos ensaios laboratoriais foram realizados ao redor do mundo, e que os futuros devem ser robustos e focar em testar

faixas de concentrações mais próximas das encontradas no ambiente e incluir misturas representativas de contaminação real.

No contexto da identificação e quantificação de produtos de fototransformação essas, requerem uma abordagem analítica sensível e seletiva. Há carência científica em conduzir ensaios ecotoxicológicos com fotoprodutos isolados ou frações enriquecidas para atribuir efeitos observados a compostos específicos, não apenas à mistura total resultante da fotólise.

Recomenda-se padronizar protocolos ecotoxicológicos em matrizes reais, revisar valores de concentração previsivelmente sem efeitos e adotar tecnologias avançadas de remoção para reduzir os impactos ecológicos e à saúde pública.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALQUZWEENI, S. S. et al. Development of a grau model for simulating cephalixin residue removal from wastewater by using *Lemna minor*. **Cogent Engineering**, v. 8, p. 1963180, 2021a.

ALQUZWEENI, S. S. et al. A novel application of Building demolition waste for removal benzene from aqueous solutions. **Przegląd Naukowy Inżynieria I Kształtowanie Środowiska**, v. 30, n. 1, p. 86–97, 2021b.

ALSHAMMARI, M. et al. Synthesis of a novel composite sorbent coated with siderite nanoparticles and its application for remediation of water contaminated with Congo red dye. **International Journal of Environmental Research**, v. 14, n. 2, p. 177-191, 2020.

BARBA-OSTRIA, C. et al. Recent Advances in the Therapeutic Potential of Bioactive Molecules from Plants of Andean Origin. **Nutrients**, v. 17, 2025.

BENARAB, N.; FANGNINOU, F. F. The issues of antibiotics: Cephalixin antibiotic as emerging environment contaminant. **International Journal of Scientific and Research Publications**, v. 10, n. 2, p. 306-318, 2020.

CALABRESE, E. J.; BALDWIN, L. A. Hormesis: U-shaped dose responses and their centrality in toxicology. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 22, n. 6, p. 285–291, 2001

CENTRO NACIONAL DE INFORMAÇÕES SOBRE BIOTECNOLOGIA. **Resumo do Composto PubChem para CID 6024, Cefalotina**. [Bethesda]: NCBI, 2025. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cephalothin>. Acesso em: 15 out. 2025.

CHAUDHRY, S. B. et al. Cephalosporins: a focus on side chains and β -lactam cross-reactivity. **Pharmacy (Basel)**, v. 7, n. 3, p. 103, 2019

CHEN, X. et al. Toxicity of cephalixin to aquatic organisms: Acute and chronic tests and risk assessment. **Chemosphere**, v. 200, p. 365-371, 2018.

DEHGHAN, A. et al. Tetracycline removal from aqueous solutions using zeolitic imidazolate frameworks with different morphologies: A mathematical modeling. **Chemosphere**, v. 217, p. 250–260, 2019.

ESTRATÉGIA MED. **Resumo sobre Cefalosporinas**: definição, gerações e mais!. [S.l.]: Estratégia MED, 2024. Disponível em: <https://med.estrategia.com/portal/conteudos-gratis/farmacos/resumo-sobre-cefalosporinas-definicao-geracoes-e-mais/>. Acesso em: 11 ago. 2025.

GONÇALVES, M. et al. Removal of antibiotics in wastewater treatment plants: A review focused on the occurrence, fate and removal technologies. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 27, n. 3, p. 2527-2547, 2020.

GUO, R. et al. Assessing the combined effects from two kinds of cephalosporins on green alga (*Chlorella pyrenoidosa*) based on response surface methodology. **Food and Chemical Toxicology**, v. 78, p. 116–121, 2015.

HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS. **CEFALOTINA**. Guia Farmacêutico. São Paulo: Hospital Sírio-Libanês, 2024. Disponível em: <https://guiafarmaceutico.hsl.org.br/cefalotina>. Acesso em: 11 ago. 2025.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia Básica e Clínica**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017.

KLEINER, David E. Drugs and toxins. In: BURT, Alastair D.; FERRELL, Linda D.; HÜBSCHER, Stefan G. (ed.). **Macsween's Pathology of the Liver**. 7. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018. p. 673-779.

LARSSON, D. G. J.; FLACH, C. F. Antibiotic resistance in the environment. **Nature Reviews Microbiology**, [s. l.], v. 20, n. 4, p. 257-269, abr. 2021

LI, Y. et al. Photodegradation and toxicity changes of cephalexin in aqueous solutions under UV irradiation. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 27, n. 7, p. 7255-7263, 2020.

LIU, X.; et al. Antibiotics in the aquatic environments: A review of lakes, China. **Science of the Total Environment**, v. 627, p. 1195-1208, 2018.

MACEDO, H. E.; et al. Antibiotics in the global river system arising from human consumption. **PNAS Nexus, Oxford University Press**, v. 4, n. 4, 22 Abr. 2025.

MARTINS, R. F. et al. Occurrence and removal of β -lactam antibiotics in Brazilian wastewater treatment plants. **Environmental Technology**, v. 44, n. 7, p. 1-9, 2023.

MASMOUDI, R. et al. Cephalexin degradation initiated by OH radicals: theoretical prediction of the mechanisms and the toxicity of byproducts. *Journal of Molecular Modeling*, v. 28, p. 141, 2022.

MENDES, K. S. et al. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto - Enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008.

MESSAÂDIA, L. et al. Cephalexin degradation initiated by OH radicals: theoretical prediction of the mechanisms and the toxicity of byproducts. **Journal of Molecular Modeling**, [S. l.], v. 28, n. 6, art. 141, maio 2022.

MORDOR INTELLIGENCE. Global cephalosporin drugs market – growth, trends, and forecasts (2026–2031). **Mordor Intelligence**, 2026. Disponível em: <https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/cephalosporin-drugs-market>. Acesso em: 29 ago. 2026.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION (NCBI). **Cefazolin**. Bethesda: PubChem, [2025]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cefazolin>. Acesso em: 11 ago. 2025.

NGUYEN, T. V. et al. Occurrence, fate, and removal of antibiotics in wastewater treatment plants in Southeast Asia: A review. **Science of the Total Environment**, v. 755, p. 142672, 2021.

Organisation for Economic Co-operation and Development - **OECD Guidelines for the Testing of Chemicals**, Section 2: Test No. 202: Daphnia sp. Acute Immobilisation Test. Paris: OECD Publishing, 2004. Disponível em: Test No. 202: Daphnia sp. Acute Immobilisation Test | OECD. Acesso em 14 ago. 2025.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, n. 71, p. 1–9, 2021.

PAULA, C. E. R. de; et al. Determinação espectrofotométrica de cefalexina em formulações farmacêuticas explorando a sua reação de transferência de carga com a quinalizarina. **Química Nova**, v. 33, n. 4, p. 914-919, 2010.

PELTOLA, H. et al. Clindamycin vs. first-generation cephalosporins for acute osteoarticular infections of childhood--a prospective quasi-randomized controlled trial. **Clinical Microbiology and Infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, Malden, v. 18, n. 6, p. 582-589, jun. 2012.

RAHMANI, A. R. et al. Optimization of nonchemical decomposition of ciprofloxacin antibiotic in US/PS/nZVI process by CCD-RSM method. **Desalination Water Treatment**, v. 145, p. 300–308, 2019.

REZAEI, A. et al. Cellular toxicity of cefazolin sodium to the green microalga *Chlorella vulgaris*: evaluation of biological responses. **Biologia**, [S. l.], v. 78, p. 3039-3048, nov. 2023.

RIBEIRO, A. R. et al. Ecotoxicity of the two veterinarian antibiotics ceftiofur and cefapirin before and after photo-transformation. **Science of the Total Environment**, v. 619-620, p. 866–873, 2018.

SANARMED. **Cefalosporinas**: um resumo para médicos. [S.l.]: SanarMed, 2025. Disponível em: <https://sanarmed.com/resumo-de-antibioticoterapia-cefalosporinas-yellowbook/>. Acesso em: 11 ago. 2025.

SANTOS, J. G. et al. Environmental factors affecting the fate and behavior of antibiotics in aquatic environments: A review. **Science of the Total Environment**, v. 771, p. 145355, 2021.

SARFANI, S. et al. Understanding penicillin allergy, cross reactivity, and antibiotic selection in the preoperative setting. **J Am Acad Orthop Surg**, v. 30, n. 1, p. e1–e5, 2022.

SELVI, A. A.; DAS, N. An overview of cephalosporin antibiotics as emerging contaminants: a serious environmental concern. **3 Biotech**, [S. l.], v. 9, n. 6, art. 235, jun. 2019.

SHARMA, A. et al. Pharmacokinetics and environmental occurrence of cephalosporins: A review. **Environmental Research**, v. 176, p. 108549, 2019.

SHOKOOHI, R. et al. Optimizing laccase mediated amoxicillin removal by the use of box–behnken design in an aqueous solution. **Desalination Water Treatment**, v. 119, p. 53–63, 2018.

THOMPSON, R.; WRIGHT, A. Cephalosporin antibiotics. **Mayo Clinic Proceedings**, [s.l.], v. 58, n. 2, p. 79-87, fev. 1983.

YANG, S. et al. Environmental occurrence and ecological risk of cephalixin in aquatic ecosystems: A review. **Environmental Pollution**, v. 268, p. 115848, 2021.

WANG, J.; ZHUAN, R. Transformation of cefazolin during chlorination process: products, mechanism and genotoxicity assessment. **J Hazard Mater**, [S. l.], v. 262, p. 48-54, nov. 2013.

ZHANG, H. et al. Occurrence and risk assessment of selected antibiotics in surface waters and sediments from the Yangtze Estuary, China. **Environmental Pollution**, v. 252, p. 126-135, 2019.

ZULKIPLI, I. et al. Clinacanthus nutans: a review on ethnomedicinal uses, chemical constituents and pharmacological properties. **Pharmaceutical Biology**, [s. l.], v. 55, n. 1, p. 1093-1113, 2017.