

FÁRMACOS RESIDUAIS: um problema de caráter ambiental

**Karla ARAUJO (1); Mônica NEVES (2); Mayara SÁ (3); Lúcia SILVA (4);
Natilene BRITO (5)**

(1) Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Maranhão (IFMA/DAQ), Av. Getúlio Vargas, nº 04 - Monte Castelo - São Luís - MA - CEP 65030-005, e-mail: karlinha_muniz@hotmail.com

(2) IFMA/DAQ, e-mail: monikita_neves@hotmail.com

(3) IFMA/DAQ, e-mail: mayara_coelho@hotmail.com

(4) IFMA/DAQ, e-mail: lguezo7@hotmail.com

(5) IFMA/DAQ, e-mail: natilene@ifma.edu.br

RESUMO

O monitoramento de substâncias farmacêuticas residuais em matrizes ambientais têm sido abordado em vários trabalhos de pesquisas desde o final da década de 90, tornando-se um tema bastante discutido devido ao fato de muitas dessas substâncias serem freqüentemente encontradas em efluentes de estações de tratamento de esgotos (ETE's), águas de abastecimento (ETA's) e em outras matrizes ambientais tais como solo, sedimento e águas naturais em concentrações na faixa de $\mu\text{g/L}$ e ng/L . No mundo todo tem sido reportada a ocorrência de fármacos como antibióticos, hormônios, anestésicos, antilipêmicos, depressivos, antiinflamatórios dentre outros em esgotos domésticos, em águas superficiais e sedimentos. As grandes preocupações da presença destes fármacos residuais na água são os potenciais efeitos adversos para a saúde humana, animal e de organismos aquáticos como os peixes. Estudos ecotoxicológicos demonstram que estes efeitos podem ser detectados em qualquer nível de hierarquia biológica: célula, órgãos, organismos, populações e ecossistemas. Neste contexto, faz-se necessário a busca de informações sobre os efeitos ecotoxicológicos destas substâncias, ou ate eficientes métodos de remoção destas substâncias das diversas matrizes ambientais, uma vez que não são totalmente elucidados seus danos ao meio ambiente e a saúde humana.

Palavras-chave: Fármacos, princípio ativo, contaminantes ambientais, fármacos residuais.

1 INTRODUÇÃO

Os medicamentos são indispensáveis para tratar a maioria dos problemas de saúde, e com o aparecimento de novas enfermidades, é crescente o surgimento de diversos fármacos que são disponibilizadas no mercado para a terapêutica de humanos e animais. Atualmente, cerca de 11 milhões de substâncias químicas são conhecidas, dentre elas, mais de 4.000 são produtos farmacêuticos utilizados em cerca de 10.000 especialidades diferentes (GIGER, 2002).

Os maiores produtores de medicamentos é a União Européia (UE), liderando o ranking de produção global de substâncias químicas farmacêuticas, seguidas pelos Estados Unidos (EUA), Ásia, Japão e Brasil (BINIECKA; CAMPANA; IANNILLI, 2005). O Brasil como 5º maior produtor de medicamentos (com estratégia nos genéricos) do mundo, ocupa o 4º lugar mundial em consumo de medicamentos com uma média de 11 caixas de produtos farmacêuticos por pessoa/ano, ficando atrás apenas dos EUA, França, e Alemanha (JESUS, 2005).

A grande produção e consumo de medicamentos pela população internacional e brasileira gerou alguns questionamentos, como: *“Quais os destinos dos resíduos gerados pelo elevado consumo e descarte de fármacos? Quais os danos ambientais que podem ser causados pelos fármacos residuais?”*. Entretanto, as respostas a estas perguntas são complexas e preocupantes. Então, a comunidade científica a partir da década de 90, mobilizou-se a investigar a geração dos fármacos residuais e seus possíveis danos ambientais, devido estes compostos serem frequentemente encontrados em efluentes de Estações de Tratamentos de Esgotos (ETEs) e em diversas matrizes ambientais de vários países (BILA; DEZOTTI, 2003).

Devido à relevância ambiental originada pela geração dos fármacos residuais, buscou-se neste trabalho discutir a literatura que apresentam as substâncias farmacêuticas como potenciais contaminantes ambientais, tendo-se como finalidade expor a formação dos fármacos residuais; relatar a sua ocorrência em diversas matrizes ambientais; descrever as possíveis vias de contaminação ambiental; relatar os efeitos toxicológicos e ecotoxicológicos à presença destes compostos em matrizes ambientais e pesquisar os métodos desenvolvidos para detecção de fármacos no ambiente.

O levantamento de trabalhos científicos que abordavam o tema em estudo foi realizado através de banco de dados, como, Pubmed, CAPES, Scielo, ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), entre outros, e em livros relacionados ao assunto. Os materiais selecionados referiam-se aos períodos compreendidos entre 1980 a 2010.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Na terminologia farmacêutica, *fármacos* designam substâncias químicas conhecidas, de estrutura química definida, usados para prevenir, diagnosticar e tratar doenças. Porém, os fármacos não podem criar novas funções celulares ou de tecidos; em vez disso, podem aumentar ou diminuir as funções corpóreas, dependendo de seus próprios mecanismos de ação, influenciando positivamente aquilo que o processo da doença alterou de uma maneira negativa. Em outras palavras, eles podem aumentar e estimular processos fisiológicos, ou diminuir, inibir, ou bloquear esses processos (SCHELLACK, 2006).

No organismo, o fármaco é biotransformado, total ou parcialmente, em outras substâncias. As substâncias que se formam denominam-se metabólitos e podem não ter atividade farmacológica, ou serem ativos a partir de um fármaco ativo ou inativo (CEDRIC, 1985 apud SANTOS; PIZZOLATO; CUNHA, 2007).

A eliminação de parte do fármaco e de seus metabólitos é feita através da excreção e pode ser realizado pelos pulmões, trato gastrointestinal ou pelos rins e também em secreções corporais. Entretanto, quando são excretados pela urina, isso acontece na forma original, não modificada, polar e hidrossolúvel ou na forma de seus metabólitos polares e hidrossolúveis (SCHELLACK, 2006). A excreção do fármaco e de seus metabólitos finaliza a atividade farmacológica no organismo, pois, eles somente deixam de influenciar as propriedades bioquímicas de um indivíduo quando são eliminados definitivamente pelas vias excretoras (CEDRIC, 1985 apud SANTOS; PIZZOLATO; CUNHA, 2007).

2.1 Os medicamentos e a geração dos fármacos residuais

Da produção ao consumo dos medicamentos existe um longo percurso. No entanto, quando em domínio dos pacientes, após a terapêutica realizada com o uso de medicamentos, os restos metabólicos destes produtos são geralmente eliminados pelas vias excretoras nos sistemas de esgotos; e quando não consumidos,

normalmente, às suas sobras são acumuladas até a perda da validade, e enfim, tornarem-se “lixo”, que infelizmente, acabam comumente no ambiente (Figura 1) (SANTOS; PIZZOLATO; CUNHA, 2007).

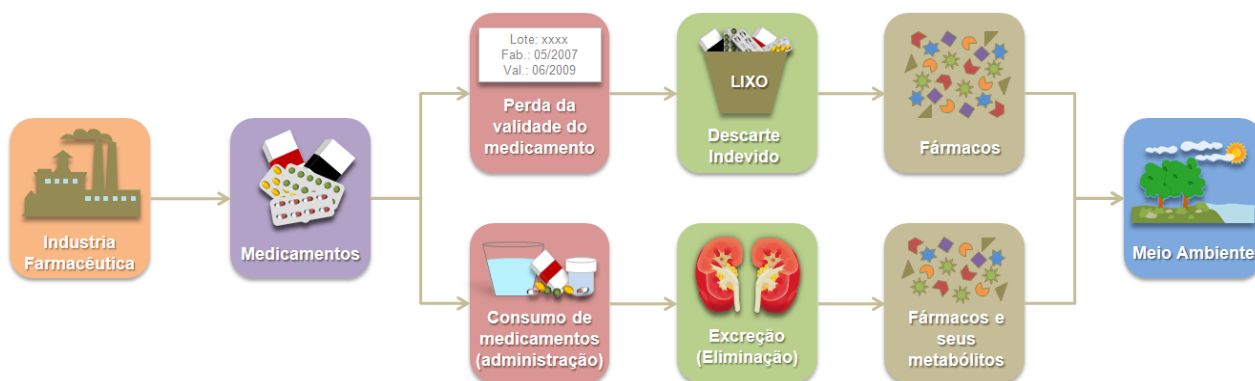


Figura 1 - Percursos geralmente percorridos pelos medicamentos de consumo humano. Fonte: A própria.

Os compostos farmacêuticos, oriundas diretamente ou indiretamente dos fármacos, que acabam tendo como destino o ambiente, sejam eles fármacos ou os seus metabólitos são considerados compostos emergentes designados de “fármacos residuais”. Tais compostos são considerados elementos que apresentam danos a saúde humana e animal, pois são capazes de desencadear diversas consequências, como cânceres, problemas genéticos, mutações entre outros (GIL; MATHIAS, 2005).

Os fármacos residuais, em sua grande maioria, são moléculas ativas biologicamente que acabam, infelizmente, chegando às matrizes ambientais principalmente através do descarte indevido de medicamentos e dos restos metabólicos presentes nos esgotos (Figura 1) (BILA; DEZOTTI, 2003). Reis Filho et al (2007) afirmam que em termos de perigo, os fármacos residuais possuem uma série de agravantes:

- Muitos são persistentes no ambiente, assim como seus produtos de degradação; pois, mesmo aqueles que possuem os tempos de meia-vida curtos, são possíveis de causar exposição crônica devido a sua permanência contínua no ambiente;
- Eles são desenvolvidos para desencadear efeitos fisiológicos, e, conseqüentemente, a biota se torna mais suscetível aos danos que estes compostos podem provocar;
- Mesmo que as concentrações de alguns fármacos descobertos no ambiente sejam baixas, a combinação destas substâncias pode provocar efeitos pronunciados devido ao mecanismo de ação sinérgica.

2.2 Importantes geradores de fármacos residuais

Conforme a ANVISA (2004), os medicamentos vencidos são resíduos considerados de risco químico que por meio da Resolução RDC 306/04, exige que os estabelecimentos de serviços de saúde disponham de Plano de Gerenciamento de Resíduos de Serviço de Saúde (PGRSS). Os remédios vencidos devem ter tratamento e disposição final específicos, em locais previamente licenciados pelo órgão ambiental competente, para não apresentarem risco à saúde ou ao ambiente. Entretanto, não é seguida uma norma que estabeleça uma forma de descarte urbana e rural destes compostos, nem mesmo do tratamento de esgotos destas vias.

Segundo estimativa da ANVISA (2005) no Brasil 20% de toda a produção farmacêutica acaba no lixo. O índice é formado basicamente pelo descarte inapropriado de sobras de medicamentos vencidos nas residências. Todavia, além do descarte indevido, os esgotos urbanos também são compostos de fármacos residuais que eliminados durante a excreção e que acabam contaminando o ambiente (Figura 1).

As vias rurais, que fazem uso de medicamentos para o tratamento de animais, também são grandes geradores de fármacos residuais (SANDERSON et al, 2004b).

Têm-se ainda, principalmente nas vias urbanas, os hospitais como grandes geradores e disseminadores de fármacos residuais através de seus efluentes carregados destes compostos. Certas substâncias de origem hospitalar, como agentes antitumorais, antibióticos e organohalogenados, podem deixar as plantas de tratamento de efluentes sem sofrerem degradação (GAUTAM et al, 2007; REZAEI et al, 2005).

2.3 Algumas ocorrências de contaminação ambiental por fármacos residuais

Em várias localidades do mundo, tem sido relatada a ocorrência de fármacos como antibióticos, hormônios, anestésicos, antilipêmicos, antidepressivos, antiinflamatórios, entre outros, em efluentes de ETEs, águas de abastecimento e em diversas matrizes ambientais (FEN et al, 2006; TERNES et al, 2004).

Na Alemanha, foram detectadas em amostras de águas de subsolo, efluentes de ETEs e águas superficiais o fármaco sulfametoxazol em concentrações na faixa de $\mu\text{g.L}^{-1}$ (HIRSCH et al, 1998). Segundo o pesquisador Hirsch et al (1998), também foram encontrados roxitrocina, trimetoprim em concentrações na faixa de $\mu\text{g.L}^{-1}$ em efluentes de ETE e águas superficiais.

No EUA, em amostras de águas superficiais, foram detectados antibióticos de diversas classes, como tetraciclina, sulfonamidas, macrolídeos, fluoroquinolonas, lincomicina, trimetoprim e tilosina (BILA; DEZOTTI, 2003).

Em diversos países têm-se relato da presença de estrógenos naturais (estrona e 17β -estradiol) e sintético (17α -etinilestradiol) em esgotos domésticos, efluentes de ETEs e águas naturais (TERNES et al, 1998).

No Brasil, no ano de 1997, no estado do Rio de Janeiro, pesquisadores encontraram estrogênios naturais e sintéticos. No esgoto bruto, os estrogênios 17β -estradiol e estrona foram detectados nas concentrações de $0,021\ \mu\text{g.L}^{-1}$ e $0,04\ \mu\text{g.L}^{-1}$, respectivamente (TERNES et al, 1998). Na cidade de Araraquara no estado de São Paulo, Peron (2007) detectou em amostras de efluente de esgoto doméstico em diferentes períodos do ano, a presença de diclofenaco em concentrações de 2,12 a $22\ \mu\text{g.L}^{-1}$. Na cidade de Santa Maria, localizada no estado do Rio Grande do Sul, Brenner (2009) constatou concentrações de sulfametoxazol e de trimetoprima em efluente hospitalar na faixa de 12,5 a 37,3 e 3,65 a $11,30\ \mu\text{g.L}^{-1}$, respectivamente.

2.4 Possíveis vias de contaminação ambiental por fármacos residuais

De acordo com os pesquisadores Richardson e Bowron (1985), nas ETEs existem três possíveis destinos para qualquer fármaco individual: (1) ele pode ser biodegradável, ou seja, convertido a gás carbônico e água; (2) pode passar por algum processo metabólico ou ser degradado parcialmente e (3) pode ser persistente.

Os estudiosos Gil e Mathias (2005) destacaram as vias urbanas e rurais quanto aos possíveis meios de contaminação ambiental por fármacos residuais. Elas estão relacionadas com o descarte e a excreção urinária e fecal, tanto de humanos, como de animais. Porém, a excreção humana, na maioria das vezes, contamina primeiramente os esgotos e posteriormente os efluentes naturais ou solos, enquanto que os produtos da excreção animal iram atingir diretamente os efluentes naturais e solos (Figura 2).

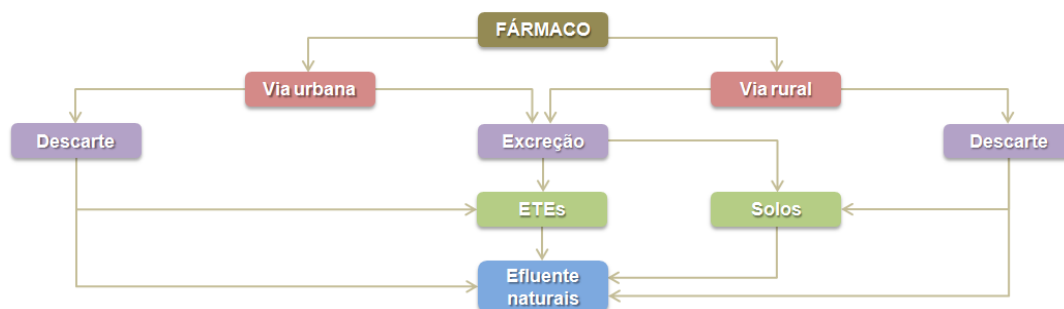


Figura 2 - Rotas de exposição ambiental de fármacos residuais segundo Gil e Mathias (2005). Fonte: A própria.

Todavia, a Figura 2 aborda somente a contaminação pelas vias urbanas e rurais, não apresentando outros importantes geradores de fármacos residuais.

Os pesquisadores Hirsch et al (1998) sugere outro esquema, apresentado na Figura 3, sobre os possíveis caminhos cursados por estas substâncias no meio ambiente. De acordo com a Figura 3, um dos caminhos percorridos por fármacos residuais no ambiente aquático pode ser ocasionado pelo esterco, devido ao seu uso como fertilizantes, ocorrendo à contaminação do solo e posteriormente das águas de subsolo e águas superficiais. Consequentemente, os medicamentos que são usados como aditivos de alimento e promotores de crescimento na pecuária, avicultura, piscicultura podem igualmente contaminar o solo, águas de subsolo e águas superficiais (BILA; DEZOTTI, 2003).

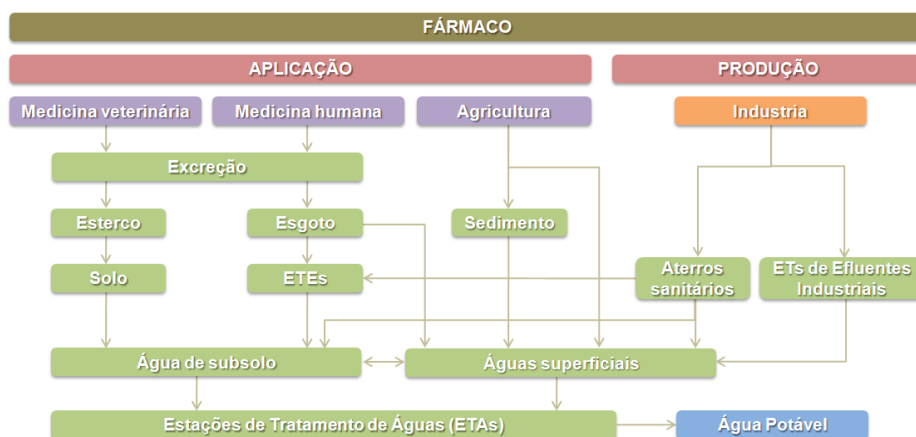


Figura 3 - Rotas de exposição ambiental de fármacos residuais. Fonte: Adaptado de HIRSCH et al, 1998.

Observa-se que no esquema da Figura 3, outra fonte de contaminação por fármacos residuais pode ser através do uso do lodo digestivo na agricultura, proveniente das ETEs (BILA; DEZOTTI, 2003). Ela também explana que os medicamentos utilizados na medicina humana irão atingir as redes de esgotos, através de efluentes domiciliares e hospitalares, chegando a contaminar as águas de subsolo e águas superficiais. Contudo, a presença destes compostos nas águas subterrâneas pode ser devido a várias fontes, tais como lixiviações de aterros sanitários ou resíduos das indústrias farmacêuticas (HEBERER, 2002).

A Figura 3 evidencia também as rota oriunda pelas indústrias farmacêuticas com a disposição em aterros sanitários, contaminando as águas de subsolo nas adjacências do aterro (BILA; DEZOTTI, 2003). No entanto, estes resíduos são sujeitos a maior fiscalização, e usualmente devem ser tratados de forma diferenciada em estações de efluentes conforme a legislação vigente (GIL; MATHIAS, 2005).

Observa-se que os principais sítios de ocorrência ambiental de fármacos residuais podem ser divididos em cinco grupos principais; são eles: (1) Lençóis freáticos: por infiltração de linhas de esgoto ou efluentes; (2) Rios: por despejo de esgotos doméstico, hospitalar, industrial ou rural quando transportadas do solo com o auxílio das chuvas; (3) Oceanos: por despejo de esgotos ou dos rios contaminados; (4) Sedimentos: pela deposição de espécies ativas insolúveis; (5) Solo: pelo despejo urbano inadequado ou do uso rural (SORENSEN et al, 1998; BOUND, et al 2005; COMORETTO et al, 2005 apud GIL, MATHIAS, 2005).

2.5 Relevância da contaminação ambiental de algumas classes de fármacos

Algumas classes de fármacos preocupam mais em relação aos seus resíduos, pois ocasionam algumas vezes destruição de células, teratogenicidade e mutações. Os mais preocupantes são os antimicrobianos, quimioterápicos antineoplásicos e fármacos hormonais (BRASIL, 2004).

Segundo Schellack (2006), agentes antimicrobianos abrangem as drogas usadas com o objetivo de destruir os microorganismos patogênicos que invadem o organismo e causam infecções. Entretanto, a exposição crônica a estas drogas podem causar efeitos adversos, mesmo que presentes em baixas concentrações. A liberação destes compostos em compartimentos aquáticos pode acarretar desequilíbrios dos ecossistemas, devidos, por exemplos, a resistência bacteriana, bem como, a morte ou inibição da sua reprodução (COSTANZO et al, 2005); destruição de líquens, protozoários e helmintos. De acordo com Jorgensen e Halling-Sorensen (2000) e Miranda e Castillo (1998), alguns desses efeitos podem ser observados em concentrações na ordem de ng.L^{-1} . Há indícios que o desenvolvimento de resistência bacteriana seja favorecido por essas concentrações.

Os quimioterápicos antineoplásicos constituem um grupo heterogêneo de substâncias químicas que são capazes de inibir o crescimento e/ou os processos vitais das células cancerosas. Entretanto, sob determinadas condições, muito destes agentes são mutagênicos, carcinogênicos e teratogênicos (MARTINS; ROSA, 2004). Entre os efeitos biológicos devido à exposição a estas substâncias, estão os efeitos citogenéticos linfocitários, tais como a frequência de aberrações cromossômicas, troca de cromátides irmãs e presença de micronúcleos, que são os mais estudados e propostos para a avaliação de risco de tumores (SESSINK et al, 1995).

Os resíduos farmacológicos hormonais são considerados agentes exógenos que interferem na produção, liberação, transporte, metabolismo, ligação, ação ou eliminação de hormônios naturais responsáveis pela manutenção da homeostase, regulação do desenvolvimento e comportamento (MORAES, et al, 2008). A

exposição a compostos endócrinos podem acarretar interferências ao sistema hormonal dos organismos mediante alguns mecanismos de ação, como: substituição de hormônios naturais; bloqueio da ação hormonal e aumento ou diminuição dos níveis de hormônios naturais (SANTAMARTA, 2001). Estudos confirmam que os perturbadores esteroidais podem interferir na atividade de hormônios sexuais e hormônios tireoidianos. Também existem relatos da ação referentes a outros hormônios, como a prolactina e hormônio do crescimento (ELANGO, SHEPHERD, CHEN, 2006).

2.6 Toxicidades dos fármacos residuais

Os fármacos residuais no ambiente podem apresentar vários efeitos adversos em organismos aquáticos e terrestres. Segundo Suchara (2007), estes efeitos podem ser em qualquer nível da hierarquia biológica: célula, tecidos, órgãos, sistemas, organismo, população e ecossistema. De acordo com Jorgensen e Halling-Sorensen (2000) alguns desses efeitos podem ser observados em concentrações na ordem de ng.L^{-1} .

Os antibióticos podem acarretar a seleção de bactérias resistentes, assunto amplamente discutido por vários pesquisadores (MIRANDA, 1998). Estudiosos contatam a resistência bacteriana da espécie *Aeromonas* isolada de ambientes aquáticos, a diversos antibacterianos, dentre esses, cloranfenicol, trimetopim, sulfametoxazol e tetraciclina (MIRANDA; CASTILLO, 1998). Também foi revelada a resistência bacteriana da espécie *Escherichia coli*, isolada de águas de subsolo de uma região rural, a 16 antibacterianos (JORGENSEN; HALLING-SORENSEN, 2000).

Pesquisas indicam que os sistemas reprodutivos de certos organismos terrestres e aquáticos são afetados pelos disruptores endócrinos, resultando no desenvolvimento de anormalidades e deterioração reprodutiva nos organismos expostos (ELANGO; SHEPHERD; CHEN, 2006). A exposição a estrogênios pode causar a indução do hermafroditismo ou feminização de peixes se a exposição ocorrer durante o período crítico da diferenciação sexual. Isso foi observado em espécies de peixes, como *Cyprinus carpio* e *Rutilus rutilus*. Efeitos similares foram também observados quando peixes da espécie *Oryzias latipes* foram expostos ao estrogênio 17 α -estradiol (BILA; DEZOTTI, 2007).

O efeito da atividade estrogênica dos efluentes de ETE sobre mexilhões da espécie *Elliptio complanata* proveniente de águas naturais causou anomalias no crescimento de suas conchas. Em um experimento com tartarugas fêmeas da espécie *Chrysemys picta*, expostas a estrogênios, mostrou que o sistema reprodutivo desses animais foi afetado, observando-se alterações na produção de ovos (BILA; DEZOTTI, 2003).

Atualmente, observa-se que dois tópicos sobre o efeito desses fármacos no meio ambiente são mais discutidos. O desenvolvimento de resistência bacteriana aos antibióticos e avaliações de perturbações no sistema endócrino por substâncias como estrogênios. Outros efeitos possíveis têm sido pouco discutidos.

2.7 Métodos analíticos utilizados para a determinação de fármacos

Para a determinação de fármacos, diferentes métodos analíticos são citados na literatura, os quais são principalmente válidos para matrizes biológicas como sangue, tecido e urina, sendo que algumas modificações nestes métodos podem ser satisfatórias para amostras ambientais. Entretanto, a análise de fármacos residuais em efluentes de ETEs, em águas de rios, de solos e água potável requer ainda o desenvolvimento de métodos mais sensíveis para a detecção de concentrações na faixa de $\mu\text{g.L}^{-1}$ e ng.L^{-1} (ELANGO, SHEPHERD, CHEN, 2006).

Segundo Bila e Dezotti (2003), para detecção de fármacos residuais em ambiente aquático na faixa de $\mu\text{g.L}^{-1}$ e ng.L^{-1} , os métodos analíticos são baseados na extração em fase sólida, em alguns casos derivatização da substância ácida e subsequente determinação do derivado por Cromatografia Gasosa ou Cromatografia Líquida de Alta Eficiência, ambas acopladas a Espectroscopia de Massa (CG/EM e CLAE/EM). A detecção por EM é usada para assegurar a identificação das substâncias estudadas. Tais métodos já foram utilizados para fármacos como para β -bloqueadores, antiinflamatórios, antibióticos, estrogênios entre outros.

3 CONCLUSÃO

Observa-se que recentemente, existe uma crescente preocupação da comunidade científica pela presença de fármacos em matrizes ambientais e seus possíveis impactos ecológicos. Entretanto, a população não é alertada sobre estes problemas, tornando-se alheia ao assunto, e grande geradores destes poluentes.

O monitoramento da eficiência de remoção de fármacos residuais pelos processos convencionais de tratamento de efluentes nas ETEs é de grande importância, pois, brevemente, podem ser necessários adaptações, ou mesmo implantações de outros processos de tratamento que complementem a remoção adequada desses fármacos.

Pesquisadores desenvolveram métodos cromatográficos para a identificação e quantificação de alguns destes poluentes em efluentes de ETEs e águas naturais, em baixas concentrações. Entretanto, pelo alto custo de tais métodos, ainda são escassos procedimentos analíticos devidamente validados. Tendo em vista os problemas ocasionados pelos fármacos residuais, faz-se necessário o desenvolvimento de novas metodologias analíticas de baixo custo para a identificação destes poluentes no ambiente, a fim de tornar-se mais fácil a sua detecção e identificação, na tentativa de alertar a todos sobre os seus possíveis efeitos prejudiciais ao ambiente.

REFERÊNCIAS

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC 306/04**. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=13554>. Acesso em: 25/05/2010.

BILA D. M.; DEZOTTI M. Fármacos no Meio Ambiente. **Química Nova**, v. 26 nº 4, 2003.

_____. Desreguladores Endócrinos no Meio Ambiente. **Química Nova**, v.30 nº3, 2007.

Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Gestão de Investimentos em Saúde. **Manual plano de gerenciamento de resíduos de serviços de saúde (PGRSS)**. Goiás, 2004, 74p.

BRENNER, C. G. B. **Antimicrobianos sulfametoxazol e trimetoprima em efluente hospitalar: determinação, degradação através de eletrocoagulação e identificação de subprodutos e metabólicos**. Santa Maria, RS, 2009, 93p. Dissertação (Mestrado em Química) Universidade Federal de Santa Maria, UFSM, 2009.

BINIECKA, M., CAMPANA, P., IANNILLI, I., The technological and economic management of the environmental variable in the pharmaceutical-chemical industry, **Journal Microchemical**, v.79, p.325-329, 2005.

COSTANZO, S. D.; MURBY, J.; BATES, J. Ecosystem response to antibiotics entering the aquatic environment. **Marine Pollution Bulletin**, v.51, p.218-223, 2005.

ECKEL, W. P.; ROSS, B.; ISENSEE, R. K. Pentobarbital found in ground water. **Ground Water**, v.31, p.801-804, 1993.

ELANGO, A.; SHEPHERD, B.; CHEN, T. T. Effects of endocrine disrupters on the expression of growth hormone and prolactin mRNA in the rainbow trout pituitary. **General and Comparative Endocrinology**, v.145, p.116-127, 2006.

FENT, K.; WESTON, A. A; CAMINADA, D. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. **Aquatic Toxicology**, v.76, nº2, p.122–159, 2006.

GAUTAM, A. K. et al. Preliminary study of physico-chemical treatment options for hospital wastewater. **Journal of Environmental Management**, v.83, p.298-306, 2007.

GIGER, W. Produits chimiques: Facteurs de risque pour l'environnement et la santé. **EAWAG news**, v.53, p.3-5, 2002.

GIL, E. S.; MATHIAS, R. O. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 2 nº2, p.87-93, 2005.

HALLING-SORENSEN, B. et al. Occurrence, Fate and Effects of Pharmaceutical Substances in the Environment - A Review. **Chemosphere**, v.36, nº2, p.357-396, 1998.

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

HIRSCH, R. et al. Determination of antibiotics in different water compartments via liquid chromatography electrospray tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v.815, nº2, p.213-223, 1998.

HOLM, J. V.; RÜGGE, K.; BJERG, P. L.; CHRISTENSEN, T. H. Occurrence and distribution of pharmaceutical organic compounds in the groundwater downgradient of a landfill (Grindsted, Denmark). **Environmental Science & Technology**, v.29, p.1415-1420, 1995.

JESUS, P. R. C. [2001]. Os éticos e a ética da indústria farmacêutica no Brasil. Disponível em: http://www.cit.sc.gov.br/propaganda/pdfs/artigos/etica_industria_farmaceutica.pdf Acessado em: 20/05/2010.

JORGENSEN, S. E.; HALLING-SORENSEN, B. Drugs in the environment. **Chemosphere**, v.40, nº7, p.691-699, 2000.

MARTINS, I.; ROSA, H. V. D. Considerações Toxicológicas da Exposição Ocupacional aos Fármacos Antineoplásicos. **Revista Brasileira de Medicina do Trabalho**, v.2, nº 2, p.118-125, 2004.

MIRANDA, C. D.; CASTILLO, G. Resistance to antibiotic and heavy metals of motile aeromonads from Chilean freshwater. **Science of the total environment**, v.224, nº1, p.167-176, 1998.

MORAES, N. V. et al. Exposição ambiental a desreguladores endócrinos: alterações na homeostase dos hormônios esteroidais e tireoideanos. **Revista Brasileira de Toxicologia**, v.21, nº1, p.1 – 8, 2008.

PERON, K. A. **Validação da metodologia analítica para a determinação do diclofenaco sódico em amostras de esgoto da estação de tratamento da cidade de Araraquara-SP**, São Carlos, SP, 2007, 77p. Dissertação (Mestrado em Química com área de concentração em analítica) Universidade Federal de São Carlos, UFSC, 2007.

REIS FILHO, R. W.; BARRETO, J. C.; VIEIRA, E. M.; CASS, Q. B. Fármacos, ETEs e corpos hídricos. **Revista Ambiente e Água**, v.2, nº3, p.54-61, 2007.

REZAEI, A. et al. Hospital wastewater treatment using an integrated anaerobic aerobic fixed film bioreactor. **American Journal of Environmental Sciences**, v.1 nº4, p.259-263, 2005.

RICHARDSON, M. L.; BOWRON, J. M. The fate of pharmaceutical chemicals in the aquatic environment. **Journal of pharmacy and pharmacology**, v.37, nº1 p.1-12, 1985.

SANTAMARTA, J. A ameaça dos disruptores endócrinos. **Revista Agroecologia e Desenvolvimento Rural e Sustentável**, v.2, nº3, 2001.

SANDERSON, H.; JOHNSON, D. J.; REITSMA, T.; BRAIN, R. A.; WILSON, C. J.; SOLOMON, K. R. Ranking and prioritization of environmental risks of pharmaceuticals in surfacewaters. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v.39, nº2, p.158-183, 2004b.

SANTOS, J. H. Z.; PIZZOLATO, T. M.; CUNHA, A. C. B. Desenvolvimento de Metodologia Analítica para Quantificação de Fármacos em Meio Aquático por Extração em fase sólida e HPLC. **Revista de Ciências Ambientais**, v.1, n.2, p. 19-34, 2007.

SESSINK, P. J. M.; KROESE, E. D.; KRANEN, H. J.; BOS, R. P. Cancer risk assessment for health care workers occupationally exposed to cyclophosphamide. **Archives of Occupational and Environmental Health**, v.67, p.317-323, 1995.

SCHELLACK, G. **FARMACOLOGIA: uma abordagem didática**. São Paulo: Fundamento Educacional, 2006.

SUCHARA, E. A. **Desenvolvimento de metodologias analíticas para determinação de fármacos em fluidos biológicos e amostras ambientais por cromatografia líquida e gasosa**. Florianópolis, SC, 145p. Dissertação (Mestrado em Química Analítica). Universidade Federal de São Catarina, UFSC, 2007.

TERNES, T. et al. Methods for the determination of neutral drugs as well as betablockers and alpha2-sympathomimetics in aqueous matrices using GC/MS and LC/MS/MS. **Journal of Analytical Chemistry**, v.362, nº3, p.329–340, 1998.

_____.; JOS, A.; SIEGRIST, H. Scrutinizing pharmaceutical and personal care products in wastewater treatment. **Environmental Science & Technology**, v.38, p.393–399, 2004.