

## OCORRÊNCIA, DESTINO E POTENCIAIS IMPACTOS DOS FÁRMACOS NO AMBIENTE

Juliana Heloisa Pinê Américo<sup>1</sup>, Nádia Hortense Torres<sup>2</sup>, Gabriela Helena Pinê Américo<sup>3</sup>, Sérgio Luís de Carvalho<sup>4</sup>.

### RESUMO

A contaminação dos ecossistemas aquáticos por compostos farmacológicos intensificou-se nos últimos anos devido ao aumento da produção e ao consumo desenfreado destas substâncias pela população. Estes compostos são encontrados em águas naturais e efluentes de Estações de Tratamento de Esgoto, onde podem causar diferentes tipos de danos à biota aquática e possíveis prejuízos à saúde humana. Este artigo de revisão bibliográfica teve como objetivo atualizar os conhecimentos sobre a problemática dos fármacos no meio ambiente, bem como ressaltar a importância do estudo destes contaminantes ambientais e suas consequências, pois estes compostos ainda não estão inseridos na legislação vigente que regulamenta a qualidade das águas e padrões de lançamentos de efluentes em corpos hídricos. Em complemento a estas medidas, vale destacar que há a necessidade de melhoria e adequação das plantas de tratamento de efluentes assim como o desenvolvimento de novas tecnologias capazes de remover de forma eficiente estes poluentes.

**Palavras-chave:** *compostos farmacológicos; contaminação; águas superficiais.*

### OCCURRENCE, FATE AND POTENTIAL IMPACTS OF DRUGS IN THE ENVIRONMENT

### ABSTRACT

The contamination of aquatic ecosystems by pharmacological compounds has been intensifying in recent years due to the increase in production and rampant consumption of these substances by population. These compounds are found in natural waters and effluents from Sewage Treatment Plants, where they may cause different types of damage to aquatic biota and potential harm to human health. This review aims to update knowledge about the issue of pharmaceuticals in the environment, as well as underscore the importance of studying these environmental contaminants and their consequences, since these compounds are not yet included in the legislation that regulates water quality and standards effluent discharges into water bodies. In addition to these actions, there is a need for improvement and adequacy of sewage treatment plants as well as the development of new technologies able to remove these pollutants.

**Keywords:** *pharmacological compounds; contamination; surface water.*

<sup>1</sup>Doutoranda no Centro de Aquicultura, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP).

<sup>2</sup>Doutoranda no Centro de Energia Nuclear na Agricultura, Universidade de São Paulo (USP).

<sup>3</sup>Mestranda na Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP).

<sup>4</sup>Professor Adjunto da Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP).

## INTRODUÇÃO

Embora dependam da água para sobrevivência e para o desenvolvimento econômico, as sociedades humanas poluem e degradam este recurso, tanto as águas superficiais quanto as subterrâneas. A diversificação dos usos múltiplos, o despejo de resíduos líquidos e sólidos em rios, lagos, córregos e represas relacionadas ao crescimento populacional e ao grau de urbanização, têm produzido contínua e sistemática deterioração e perdas extremamente elevadas em quantidade e qualidade da água (1).

Após a Segunda Guerra Mundial, a contaminação hídrica intensificou-se devido à fabricação e introdução de novos compostos xenobióticos no meio aquático resultantes do desenvolvimento desenfreado e não sustentável, causando efeitos negativos à saúde humana, animal e aos ecossistemas aquáticos.

Dentre os compostos xenobióticos cada vez mais presentes nos ambientes aquáticos, os fármacos vêm recebendo maior atenção, em razão de sua capacidade de persistência no meio ambiente e por estarem relacionados à etiologia de vários tipos de cânceres, além dos prejuízos ao sistema endócrino no homem (2).

A ocorrência de fármacos residuais no esgoto sanitário e águas naturais é um importante tópico internacional. Pesquisas demonstram que estes fármacos e seus metabólitos estão presentes em ambientes aquáticos em várias partes do mundo (3), e como as Estações de Tratamento de Esgoto (ETE) não são eficientes na remoção destes resíduos, este tipo de contaminação torna-se mais preocupante já que estes efluentes são lançados diretamente em rios, provocando a contaminação das águas superficiais (4).

Os compostos farmacológicos podem representar um expressivo comprometimento à qualidade destas águas sobre aspectos sanitários quando utilizadas para o abastecimento público sem um tratamento adequado a sua remoção (5), e ecológicos em decorrência dos efeitos comprovados para os organismos integrantes da cadeia trófica aquática (6).

Dessa forma, esta revisão não sistemática de literatura teve como objetivo descrever e discutir os conhecimentos sobre a problemática dos fármacos no meio ambiente, bem como ressaltar a importância do estudo destes contaminantes ambientais e suas consequências, pois estes compostos ainda não estão inseridos na legislação vigente que regulamenta a qualidade das águas e padrões de lançamentos de efluentes em corpos hídricos. Ressalta-se que este tipo de metodologia não fornece respostas quantitativas, mas sim qualitativas.

## COMPOSTOS FARMACOLÓGICOS: CONTAMINANTES AMBIENTAIS EMERGENTES

Atualmente, além dos compostos carcinogênicos que manifestam persistência no meio ambiente (como os pesticidas, metais tóxicos e hidrocarbonetos poliaromáticos), vem crescendo a preocupação em estudar inúmeros contaminantes considerados emergentes em amostras ambientais (7).

Entre esses contaminantes estão os compostos farmacológicos, que são produzidos em toneladas por ano e aplicados na medicina humana e veterinária, mas geralmente a produção exata não é publicada na literatura (3). Em uma revisão realizada por Giger (8), foram registradas 100.000 substâncias químicas diferentes na União Europeia, das quais 30.000 são produtos comercializados em quantidades maiores que 1 tonelada. Entre eles estão os compostos farmacêuticos usados para consumo humano como analgésicos, anti-inflamatórios, preservativos, antibióticos,  $\beta$ - bloqueadores e reguladores de lipídios (6).

Os fármacos são considerados contaminantes ambientais devido suas moléculas serem biologicamente ativas. Além disso, a grande maioria dos fármacos possui características lipofílicas e frequentemente apresentam baixa biodegradabilidade. Estas propriedades intrínsecas apresentam um grande potencial para bioacumulação e persistência no ambiente (9). De acordo com Halling-Sorensen et al. (10), 30% de todos os fármacos desenvolvidos são lipofílicos (hidrosolubilidade < 10%), sedimentando-se em ambientes aquáticos ou transferindo-se para a fase biótica.

A persistência de xenobióticos no ambiente depende de diversos parâmetros, tais como as condições de oxirredução, temperatura, umidade e atividade microbiana (11). De acordo com estudos, diversos antibióticos são susceptíveis a processos abióticos de degradação, como a hidrólise e a fotodegradação (12, 13).

Dessa forma, a introdução de substâncias farmacologicamente ativas, denominadas emergentes, no ambiente advém do seu uso intensivo e extensivo no tratamento de doenças em humanos e animais, que são liberadas através da excreção na forma não metabolizada ou como um metabolito ativo alcançando, principalmente a partir do lançamento via efluentes municipais e industriais os corpos hídricos receptores das águas servidas (14, 15, 16). Estudos realizados por Mulroy (17) determinaram que 50% a 90% de uma dosagem de fármaco são excretadas, inalteradas e persistentes no meio ambiente.

No caso das indústrias farmacêuticas, os efluentes gerados possuem concentrações residuais dos compostos sintetizados e/ou envazados junto com os solventes utilizados nos processos e seus produtos intermediários, os quais podem ser não biodegradáveis e apresentarem toxicidade para o ambiente (18). Em análises de efluentes de uma indústria farmacêutica na Índia detectou-se o antimicrobiano ciprofloxacina em concentrações entre 28.000 e 31.000  $\mu\text{g.L}^{-1}$ , valores que excedem mais de 1000 vezes a toxicidade para algumas bactérias (19).

As produções de gado, aves, suínos, equinos, ovinos e também aquicultura contribuem com o aporte desses compostos no solo, nas águas superficiais e subterrâneas, já que são utilizados frequentemente como antibióticos, promotores de crescimento ou aditivos alimentares (3). Cálculos têm estimado que 70% a 80% dos fármacos de uso veterinário administrados em fazendas são lançados ao meio ambiente. Este fato levou países como a Suécia a proibir o uso de antibióticos como promotores de crescimento em animais, restringindo as vendas às prescrições veterinárias (10).

Outras fontes de contaminação ambiental por fármacos têm sido observadas, tais como: a consequente disposição de resíduos provenientes de indústrias farmacêuticas em aterros controlados que contaminam as águas do subsolo próximas

aos aterros; o uso de esterco como fertilizantes que desta forma contaminam as águas superficiais e o subsolo; e a contaminação devido ao uso do lodo como adubo orgânico na agricultura, proveniente das estações de tratamento de esgoto (3). Sob condições de recarga, os resíduos de compostos farmacológicos podem também ser lixiviados, o que consiste em um processo de extração ou solubilização seletiva de constituintes químicos de um depósito sedimentar ou solo pela ação de um fluido percolante e, assim, podem atingir aquíferos (20).

A Figura 1 apresenta uma esquematização com as possíveis rotas dos fármacos quando descartados no meio ambiente. Observa-se que o destino final desses compostos, ou seus resíduos, é a água potável, e este fato torna-se preocupante, pois podem assim afetar a saúde humana e a biota aquática.

O interesse crescente na determinação desses contaminantes ocorre pelo fato de que eles não estão inseridos em legislações que regulamentam a qualidade da água e, portanto, podem ser candidatos para futuras legislações, dependendo das pesquisas sobre a sua toxicidade e efeitos potenciais ao meio ambiente e à saúde humana (21).

## OCORRÊNCIAS DE COMPOSTOS FARMACOLÓGICOS EM ÁGUA

Estudos relatam concentrações de diferentes classes de fármacos (anti-inflamatórios,  $\beta$ -bloqueadores, regulador de lipídios e antibióticos) e alguns de seus metabólitos em diferentes países presentes em águas residuárias, rios e córregos, oceanos, águas subterrâneas e até mesmo em água de consumo humano (6).

A primeira ocorrência de fármacos foi reportada nos Estados Unidos por Garrison et al. (22) em águas residuárias, na qual detectou-se o ácido clofibrico nas faixa de 0,8 a 2  $\mu\text{g.L}^{-1}$ . Após este relato, o conhecimento sobre a ocorrência de fármacos no meio ambiente cresceu devido ao surgimento de novas técnicas analíticas capazes de determinar a presença destes compostos polares (6).

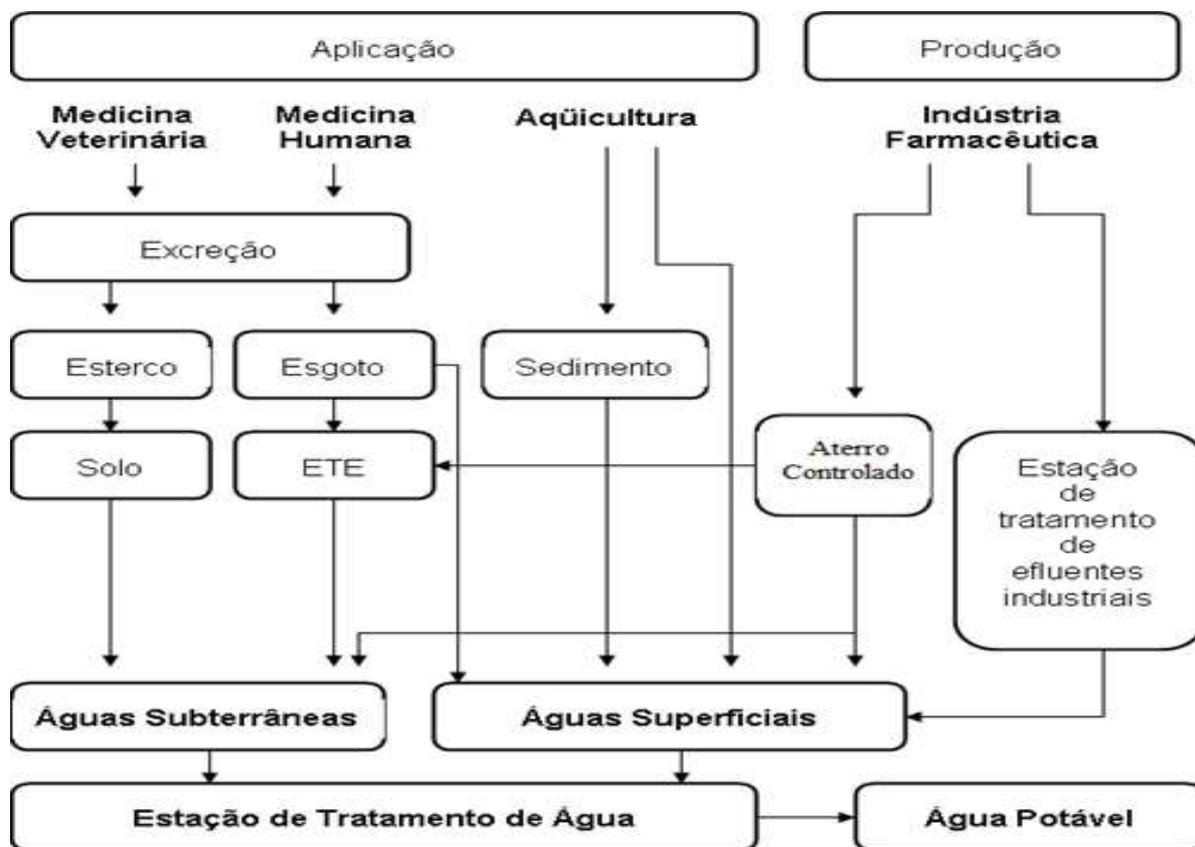


Figura 1. Fluxograma com as possíveis rotas dos compostos farmacológicos e seus resíduos no meio ambiente. Fonte: adaptado de Bila e Dezotti (3).

Anti-inflamatórios, antilipêmicos e  $\beta$ -bloqueadores foram detectados em amostras de água superficial e em efluentes de ETE na Alemanha em concentrações que variaram de  $\mu\text{g.L}^{-1}$  a  $\text{ng.L}^{-1}$  (20), alguns desses compostos (diclofenaco, ibuprofeno e resíduos de fenazona) também estavam presentes em amostras de água para consumo humano (18). Amostras de efluentes de ETE de quatro países da Europa (França, Grécia, Itália e Suécia) encontraram-se contaminadas por carbamazepina, ácido clofibríco e diclofenaco (24).

Hirsch et al. (25) reportaram a ocorrência de antibióticos como roxitromicina, trimetoprima e sulfametoxazol em concentrações na faixa de  $\mu\text{g.L}^{-1}$  em efluentes de ETE e águas superficiais na Alemanha. Resíduos de tetraciclina foram encontrados em águas superficiais nos Estados Unidos (26) e na Alemanha (17). A ocorrência de antibióticos também foi relatada

no México em efluentes de ETE, de hospitais e de sistemas de produção de leite, onde os principais compostos encontrados foram o trimetoprima e o sulfametoxazol (27).

Em 105 amostras de águas subterrâneas de Baden-Württemberg, na Alemanha, Sacher et al. (28) detectaram fenazona (5 amostras), diclofenaco (4 amostras), carbamazepina (13 amostras) e sulfametoxazol (11 amostras). Reddersen et al. (29) relataram a presença de fenazona e propifenazona no mesmo país em águas subterrâneas localizadas no noroeste de Berlim que recebiam influência do Rio Havel.

No estudo realizado por Calamari et al. (14), nos Rios Pó e Lambro ao norte da Itália, estes localizados em áreas de despejo de efluentes e próximos a grandes centros, foram detectadas diferentes classes de fármacos de uso humano e veterinário na ordem de  $\text{ng.L}^{-1}$ . Uma contaminação semelhante ocorreu no Rio Elba e em seus tributários na Alemanha com

identificação de anti-inflamatórios, antibióticos, antirreumáticos e antiepilépticos (30). Análises de amostras de água do Rio Tiber na Itália e da ETE que lança seu efluente neste corpo d'água revelaram a presença de ácido acetilsalicílico, diclofenaco, Ibuprofeno e naproxeno, com maiores concentrações registradas no rio em relação ao efluente da ETE (31).

Boyd et al. (32) detectaram naproxeno na ETE de Louisiana (EUA), em águas superficiais de Ontário (Canadá) e no afluente da estação de tratamento de águas (ETA) proveniente do Rio Detroit, na Louisiana. O mesmo composto também foi encontrado em afluentes e efluentes de cinco ETES em Tóquio, no Japão (33) e em águas superficiais e potáveis da Eslovênia (34).

Rios, lagos e efluentes de ETE na Suíça foram analisados por diversos pesquisadores e apresentaram-se contaminados por ácido clofíbrico, carbamazepina, diclofenaco, ibuprofeno e naproxeno (35, 36, 37, 38). No Reino Unido, Ashton et al. (39) analisaram águas superficiais e efluentes de ETE e perceberam que dos compostos detectados o ibuprofeno obteve a maior concentração em ambas amostras seguido pelo diclofenaco. Em uma análise de fármacos realizada no Rio Makyung, Coreia do Sul, o ibuprofeno foi o composto que teve maior prevalência nos diferentes pontos de amostragem, com sua maior concentração registrada no ponto localizado abaixo da ETE (40).

Na pesquisa de Vulliet et al. (41) foram registradas concentrações em  $\text{ng.L}^{-1}$  de analgésicos e anti-inflamatórios (diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno e paracetamol), do  $\beta$ -bloqueador atenolol, antibióticos (roxitromicina, trimetoprima e sulfametoxazol) e hormônios (progesterona e testosterona) em águas superficiais da França que abastecem as estações de tratamento de água (ETA) bem como nos seus respectivos efluentes destinados ao consumo humano. Camacho-Munoz et al. (42) também reportaram a existência das mesmas classes de fármacos em águas superficiais e efluentes de ETE na Bacia Hidrográfica Donana Park (Espanha).

No Brasil ainda existem poucas informações sobre a ocorrência de compostos farmacológicos no meio ambiente e nas estações de tratamento de água e esgoto. Resíduos de fármacos como ácido clofíbrico, diclofenaco e naproxeno foram encontrados

em rios e córregos do Estado do Rio de Janeiro, com maiores concentrações nas águas superficiais próximas aos centros urbanos com contaminações provenientes águas residuárias municipais (43). No Reservatório Billings, Estado de São Paulo, fármacos utilizados como antipiréticos, betabloqueadores, analgésicos e anti-inflamatórios foram identificados, sendo que a presença destes compostos foi explicada pelas condições sanitárias do corpo hídrico que recebe um volume considerável de efluentes sanitários sem tratamento provenientes das moradias no seu entorno, além de efluentes originados de diversas atividades de natureza desconhecida em sua bacia hidrográfica (44).

Além dos anti-inflamatórios, antibióticos e analgésicos monitorados em vários países, os hormônios que pertencem à classe dos chamados desreguladores endócrinos, são compostos farmacológicos que vem recebendo destaque em estudos recentes. Segundo Duarte (45), eles podem perturbar o funcionamento do sistema endócrino, mimetizando hormônios naturais, estimulando a formação de mais receptores hormonais, bloqueando sítios receptores em uma célula, acelerando a síntese e a secreção de hormônios naturais, desativando enzimas responsáveis pela secreção de hormônios e/ou destruindo a habilidade dos hormônios em interagir com os receptores celulares.

Em uma avaliação da qualidade das águas destinadas ao abastecimento público na região de Campinas (SP), alguns desses interferentes, com estradiol, etinilestradiol e progesterona foram monitorados e frequentemente detectados nas águas superficial e potável (46). Souza (47) detectou a presença de estrona nos períodos secos do ano no Rio Guariroba, município de Campo Grande-MS.

Diferentes fontes podem ser indicadas para explicar o aparecimento das diversas classes de fármacos encontradas em ambientes aquáticos. Atualmente é aceito que a principal fonte destes compostos são os efluentes de ETE (6, 48), pois vários compostos farmacológicos foram detectados em esgoto tratado na Alemanha (18, 23, 49), no Brasil (43), na Espanha, (42, 50, 51) nos Estados Unidos (32), na Finlândia (52), na Suíça (37, 38), na Itália, na França, na Grécia e Suécia (48).

Assim, a presença de compostos farmacológicos em águas superficiais está

diretamente relacionada com a eficiência dos processos de tratamento de efluentes e esgotos, pelo menos em países onde existe esta prática de saneamento. Porém, invariavelmente, muitos interferentes endócrinos ainda são detectados em águas superficiais devido a inadequação dos sistemas de tratamento ou a falta de tratamento de esgotos ou efluentes (53).

### REMOÇÃO DE COMPOSTOS FARMACOLÓGICOS EM ESTAÇÕES DE TRATAMENTO DE ESGOTO

Pesquisas indicam que vários compostos farmacológicos não são completamente eliminados durante o tratamento convencional aplicado nas estações de tratamento e, como resultado, essas substâncias são encontradas em efluentes de ETE, nas águas de rios e lagos e, com menos frequência, em águas subterrâneas (23, 24, 25, 26, 28).

No tratamento de esgoto, dois processos de remoção são geralmente importantes: adsorção em sólidos suspensos (lodo de esgoto) e biodegradação. A adsorção depende das características do fármaco (hidrofobicidade e interações eletrostáticas) e, dessa forma, conforme as características, o fármaco se agrega com partículas ou microrganismos (35, 54). A determinação exata da taxa de biodegradação é extremamente difícil devido ao grande número de produtos de degradação formados. A sorção sobre as partículas do lodo pode representar uma rota importante para os poluentes em ETE e, conseqüentemente, no meio ambiente (55), principalmente quando o lodo dos tratamentos primário e secundário (onde estão adsorvidos) e despejado sobre o solo (56).

Vários estudos reportam taxas de eliminação como valores de biodegradação que variam de baixa a alta degradação para diversas substâncias e diferentes tipos de estações de tratamento de esgotos (23, 43, 54). Henschel et al. (57) investigaram a biodegradabilidade do paracetamol, ácido salicílico e ácido clofíbrico, seus resultados demonstraram que o ácido salicílico e o paracetamol são biodegradáveis 94 e 57% respectivamente, enquanto o ácido clofíbrico não se mostrou biodegradável.

A biodegradação de três compostos farmacológicos (ácido clofíbrico, ibuprofeno e diclofenaco) em uma ETE piloto, com reatores

aeróbios e anaeróbios durante 50 horas foi estudada por Zwiener e Frimmel (58). De acordo com os autores, o processo anaeróbio resultou na redução da concentração das três substâncias com valores entre 60% e 80% da concentração inicial. A degradação do ibuprofeno foi observada imediatamente após o início do teste, revelando a capacidade inerente do lodo para degradar o ibuprofeno sem necessidade de adaptação dos microrganismos. Já no processo aeróbio os valores de redução foram da ordem de 95% após 30 horas.

A eficiência de remoção de fármacos em ETE é variável, pois o mesmo composto pode apresentar taxas de remoção distintas em diferentes ETEs. Ternes (1998) avaliou as taxas de eliminação de diferentes compostos em uma ETE próxima a Frankfurt na Alemanha, e constatou que as menores taxas ocorreram para carbamazepina (7%) e fenazona (33%), propranolol e ibuprofeno obtiveram as maiores taxas de remoção com 96% e 90% respectivamente. Em um estudo com cinco ETEs, no Japão, relataram-se taxas de remoção de ibuprofeno entre 90 e 100% e de naproxeno entre 0 e 80% (33).

Heberer (20) observou taxas de remoção em ETE da Alemanha para o diclofenaco de 17% enquanto Ternes (23) registrou para o mesmo composto no mesmo país uma taxa de eliminação de 69%. Em uma ETE no Estado do Rio de Janeiro, Stumpf et al. (43) obteve taxas de remoção de 78% para naproxeno, 75% para diclofenaco e ibuprofeno, 69% para cetoprofeno e 34% para ácido clofíbrico.

A maior preocupação está em estimar a eliminação eficiente dos resíduos farmacêuticos durante sua passagem pelas estações de tratamentos de esgotos municipais. A comparação das taxas de eliminação das diferentes estações de tratamento municipal não gera nenhum resultado confiável devido à variedade dos efluentes, concentração de fármacos e parâmetros operacionais (58).

### POSSÍVEIS EFEITOS DOS COMPOSTOS FARMACOLÓGICOS NO MEIO AMBIENTE

Os fármacos são elaborados para atingir rotas metabólicas e moleculares específicas nos seres humanos e animais, mas frequentemente possuem efeitos colaterais. Quando estes compostos são

introduzidos no ambiente podem afetar os animais pelas mesmas rotas e atingir órgãos, tecidos, células ou biomoléculas com funções semelhantes as dos humanos (6).

A ocorrência de fármacos no meio ambiente pode apresentar efeitos adversos em organismos aquáticos e terrestres. O efeito pode ser em qualquer nível da hierarquia biológica: célula - órgãos - organismo - população - ecossistema (59). A presença destes compostos pode interferir na fisiologia, no metabolismo e no comportamento das espécies, além de causar efeitos secundários, os quais podem alterar a defesa imunológica de organismos tornando-os mais susceptíveis a parasitas e doenças (15).

Devido a estes aspectos associados aos efeitos adversos dos fármacos nos seres vivos dos diferentes ecossistemas, o impacto ambiental da utilização de medicamentos deu origem ao estudo da ecofarmacovigilância que pode ser definida como a ciência relacionada às atividades que envolvem a detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou outros problemas relativos a presença de fármacos no meio ambiente, que afetam diversas espécies animais incluindo o ser humano (60).

### Resistência bacteriana

Os antibióticos têm diferentes efeitos sobre os organismos quando presentes no meio ambiente. O fenômeno de resistência microbiana é um destes efeitos que foi acelerado principalmente pelo seu uso indiscriminado. De acordo com Berger et al. (61) três fatores podem contribuir para o desenvolvimento e disseminação de microrganismos resistentes: a mutação em genes comuns que estendem seu espectro de resistência, a transferência de genes de resistência entre diversos microrganismos e os processos de seleção natural.

A presença de antibióticos no ambiente aquático, oriundos da utilização pela medicina humana, ocorre através da disposição direta do fármaco excedente no esgoto, como também na excreção dos mesmos nas fezes e na urina que, na maioria das vezes, são encaminhados para um sistema de tratamento de esgoto. Nestes sistemas haverá a produção de lodo disperso no campo, o qual contribuirá, desta forma, como fonte de contaminação de fármacos no ambiente aquático através de infiltração e lixiviação dos antibióticos nele presentes além

dos efluentes tratados que são lançados em corpos receptores (62).

Com o objetivo de minimizar os riscos associados ao uso irracional dos antimicrobianos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em 26 de outubro de 2010, publicou a RDC 44 que passou a restringir a prescrição e venda de antibióticos mediante retenção e validade das receitas (63), embora essa medida tenha contribuído para restringir o consumo desta classe de medicamento a problemática da contaminação ambiental não foi totalmente solucionada.

Na medicina veterinária, os antibióticos podem ser utilizados como promotores de crescimento, no tratamento terapêutico na bovinocultura, utilizados também na produção avícola e intensivamente usados como aditivos de alimento de peixe na aquicultura e na criação de suínos (11).

Muitos dos antibióticos administrados não são plenamente metabolizados no organismo animal, sendo excretados na urina e nas fezes, tanto na forma do composto original, como já parcialmente metabolizados (10, 13, 64). No entanto, até 95% dos ingredientes ativos administrados aos animais podem ser integralmente eliminados sem sofrer qualquer metabolização no trato digestivo animal (13). Assim, a utilização de excrementos animais e do lodo de esgoto para fins de adubação consiste numa das principais vias de disseminação destes compostos no ambiente (65).

Considerando esses aspectos, os compostos farmacológicos podem alcançar o solo, as águas superficiais, as águas subterrâneas e até mesmo a água utilizada para consumo humano através de diferentes vias promovendo o desenvolvimento de resistência por parte das bactérias presentes nos ambientes sujeitos a este tipo de contaminação.

Diferentes espécies de microrganismos foram encontradas apresentando resistência a antibióticos. Uma espécie de *Aeromonas* que foi isolada de ambientes aquáticos desenvolveu resistência a vários antibióticos testados, dentre esses, cloranfenicol, trimetropima, sulfametoxazol e tetraciclina (66). Investigações realizadas por Depizzol (62) relataram a resistência microbiana em cepas de *Escherichia coli* isoladas de esgoto bruto hospitalar e sanitário.

Estes microrganismos apresentaram resistência aos 14 antibióticos testados, entre eles tetraciclina e sulfametoxazol.

Mckeon et al. (67) observaram resistência da espécie *Escherichia coli*, isolada de água do subsolo de uma região rural, em relação a 16 antibióticos. Reinthaler et al. (68) identificou em esgotos domésticos e hospitalares a presença de *Escherichia coli* resistentes a diferentes grupos de antibióticos.

Surto envolvendo doenças de veiculação hídrica por bactérias resistentes a antibióticos têm provocado sério problema de mortalidade entre pacientes que não respondem aos antimicrobianos, sendo que uma importante fonte destes microrganismos resistentes no ambiente e o efluente de sistemas de tratamento de esgotos (69).

#### **Efeitos em organismos aquáticos e terrestres**

O efeito específico ou modo de ação de muitos fármacos não é muito bem conhecido, sendo que nos organismos em seus ambientes eles podem agir de forma diferente. A maioria dos ensaios toxicológicos realizados atualmente é desenvolvida com microrganismos tradicionais, com o objetivo de se determinar a mortalidade dos mesmos. Entretanto, estes testes deveriam ser realizados para se observar o efeito dos fármacos em pequenos vertebrados e invertebrados baseados na hipótese de semelhança no modo de ação (6).

Ensaio laboratorial realizado com trutas arco-íris (*Oncorhynchus mykiss*) expostas a diferentes concentrações de diclofenaco relataram o acúmulo deste composto nos músculos, brânquias, rins e fígado dos animais (70). Efeitos adversos deste anti-inflamatório como insuficiência renal e declínio de populações também foram relatados em estudo no Paquistão com espécies de urubus que se alimentavam da carcaça de gados tratados com este composto (71).

Hoeger et al. (72) em um estudo com truta marrom (*Salmo trutta f. fario*), peixe nativo dos rios alemães, expostas a concentrações de diclofenaco semelhantes as registradas em ambientes aquáticos observaram alterações no fígado e na integridade das brânquias dos animais expostos. Análises com medaka japonês

(*Oryzias latipes*) revelaram que o diclofenaco possui potencial para causar toxicidade celular e agir como estrógenos nestes organismos (73).

Efeitos tóxicos a bactérias, algas, invertebrados e peixes foram relatados em ensaios biológicos com diferentes concentrações de carbamazepina, ácido clofíbrico e diclofenaco (24). Resultados de ensaios ecotoxicológicos com ácido clofíbrico obtidos por Henschel et al. (57) mostraram que este composto pode provocar a mortalidade de embriões de peixes e inibir crescimento de algas.

Bioensaios com naproxeno e alguns de seus subprodutos da fotodegradação indicaram que o composto afeta a mobilidade e reprodução de crustáceos, o crescimento de algas e a reprodução de rotíferos podendo levar à morte destes organismos (74). Efeitos da atividade estrogênica como anomalias no crescimento da concha de mexilhões machos e fêmeas da espécie *Elliptio complanata* foram observados por Gagne et al (75).

Vários estudos relacionam a poluição ambiental das águas naturais com anomalias no sistema reprodutivo e no desenvolvimento de espécies de animais. A exposição aos desreguladores endócrinos pode ser responsável por alterações fisiológicas e histológicas em animais silvestres e de laboratório, incluindo alterações nos níveis de vitelogenina no plasma sanguíneo, feminização de peixes machos, indução ao hermafroditismo, inibição no desenvolvimento das gônadas e declínio na reprodução (76).

#### **Prejuízos à saúde humana**

Existe uma preocupação crescente em relação aos possíveis efeitos a saúde humana devido à presença de fármacos e seus resíduos no ambiente, pois estes compostos podem acumular-se nos organismos de animais aquáticos e atingir, conseqüentemente por meio da alimentação, o ser humano. De acordo com os estudos de Ghiselli (46) e Sodré et al. (53) estas substâncias também podem ser ingeridas através do consumo de água tratada destinadas ao abastecimento público.

Alguns tipos de câncer podem estar ligados à exposição inadequada e/ou prolongada a hormônios endógenos ou substâncias estrogênicas. A proliferação celular aumenta devido à indução de

estrogênios, o que leva ao aumento da probabilidade de ocorrerem mutações durante a síntese de DNA (76).

Apesar de existir pouca informação sobre o efeito desses compostos em seres humanos, os estudos realizados com alguns vertebrados e invertebrados em laboratório ou análise de organismos retirados de ambientes contaminados podem servir de base para estabelecer possíveis efeitos adversos dos fármacos sobre a saúde humana quando estes estiverem presentes no meio ambiente.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

De acordo com o levantamento bibliográfico realizado, pode-se concluir que os fármacos são substâncias desenvolvidas para aumentar a expectativa de vida das pessoas bem como auxiliar no tratamento de doenças, no entanto estão se tornando uma ameaça à saúde pública e a biodiversidade, colocando em risco os sistemas de suporte à vida. Assim, todas as informações levantadas neste trabalho de revisão podem contribuir para uma discussão e revisão da legislação vigente, e desse modo regulamentarem a qualidade das águas e padrões de lançamento de efluentes em corpos hídricos, tendo em vista os riscos associados à exposição humana e aos organismos aquáticos e terrestres.

Medidas de caráter imediato são necessárias para minimizar a contaminação do meio ambiente por estes compostos farmacológicos como a adoção de programas de esclarecimento e conscientização da população e autoridades pertinentes ao assunto. Estes programas devem focar o uso racional de medicamentos, redução de seu uso indiscriminado através da automedicação bem como alertar a população para o não descarte de medicamentos na rede de esgoto. Em complemento a estas medidas, há a necessidade de melhoria e adequação das plantas de tratamento de efluentes assim como o desenvolvimento de novas tecnologias capazes de remover de forma eficiente estes poluentes.

**Juliana Heloisa Pinê Américo.**

Endereço para correspondência: Via de Acesso Prof. Paulo Donato Catellane, s/n Jaboticabal – SP 14884-900  
E-mail: americo.ju@gmail

Recebido em 04/03/2012

Revisado em 06/03/2013

Aceito em 12/03/2013

## REFERÊNCIAS

- (1) TUNDISI, J. G. **Água no século XXI: enfrentando a escassez**. São Carlos: Rima, 2003.
- (2) GHISELLI, G.; JARDIM, W. Interferentes endócrinos no ambiente. **Química Nova**, v. 30, n. 3, p. 695-706, 2007.
- (3) BILA, D. M.; DEZOTTI, M. Fármacos no meio ambiente. **Química Nova**, v. 26, n. 4, p. 523-530, 2003.
- (4) BAUTITZ, I. R. **Degradação de tetraciclina utilizando processo foto-fenton**. 2006. 85f. Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista – UNESP, Araraquara, 2006.
- (5) JONES, O. A.; LESTER, N.; VOULVOULIS, N. Pharmaceuticals: a treat to drinking water? **Trends in Biotechnology**, v. 23, n. 4, p.163-167, 2005.
- (6) FENT, K.; WESTON, A. A.; CAMINADA, D. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. **Aquatic Toxicology**, v. 76, n. 2 p. 122-159, 2006.
- (7) VERENITCH, S. S.; LOWE, C. J.; MAZUMDER, A. Determination of acidic drugs and caffeine in municipal wastewaters and receiving waters by gas chromatography ion trap tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1116, n. 1-2, p. 93–203, 2006.
- (8) GIGER, W. Produits chimiques : facteurs de risque pour l'environnement et la sante, **EAWAG news**, v. 53, n. 1, p. 3-5, 2002.
- (9) CHRISTENSEN, F. M. Pharmaceuticals in the environment – a human risk? **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 28, n. 3, p. 212-221, 1998.
- (10) HALLING-SORENSEN, B.; NORS NIELSEN, S.; LANZKY, P. F.; INGERSLEV, F.; HOLTEN LUTZHOFT, H. C.; JORGENSEN, S. E. Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment – a review. **Chemosphere**, v. 36, n. 2, p. 357-393, 1998.
- (11) LOKE, M. L.; INGERSLEV, F.; HALLING-SORENSEN, B.; TJORNELUND, J. Stability of tylosin A in manure containing test systems determined by highperformance liquid chromatography. **Chemosphere**, v. 40, n. 7, p. 759 -765, 2000.
- (12) HALLING-SORENSEN, B.; SENGELOV, G.; INGERSLEV, F.; BOGO JESEN, L. Reduction of antimicrobial potencies of oxytetracycline, tylosin, sulfadiazine, streptomycin, ciprofloxacin and olaquinox due to environmental processes. **Archives of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 44, n. 1, p. 7-16, 2003.
- (13) SARMAH, A. K.; MEYER, M. T.; BOXALL, A. B. A. A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (Vas) in the environment. **Chemosphere**, v. 65, n. 5, p. 725-759, 2006.
- (14) CALAMARI, D.; ZUCCATO, E.; CASTIGLIONE, S.; BAGNATI, R.; FANELLI, R. Strategic survey of therapeutic drugs in the rivers Po and Lambro in northern Italy. **Environmental Science & Technology**, v. 37, n. 7, p. 1241-1258, 2003.

- (15) PETROVIC, M.; HERNANDO, M. D.; DIAS-CRUZ, M. S.; BARCELO, D. Liquid chromatography – tandem mass spectrometry for the analysis of pharmaceutical residues in environmental samples: a review. **Journal of Chromatography A**, v. 1067, n. 1/2, p. 1-14, 2005.
- (16) CHAPMAN, P. M. Emergin substances – emergin problems? **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 25, n. 6, p.1445-1447, 2006.
- (17) MULROY, A. Monitoring and analysis of water and wastes. **Water Environmental & Technology**, v.13, n. 2, p. 32-36, 2001.
- (18) MASCOLO, G.; BALEST, L.; CASSANO, D.; LAERA, G.; LOPEZ, A.; POLLICE, A.; SALERMO, C. Biodegradability of pharmaceutical industrial wastewater and formation of recalcitrante organic compounds during aerobic biological treatment. **Bioresource Technology**, v. 101, p. 2585-2591, 2010.
- (19) LARSSON, D. G. J.; PEDRO, C.; PAXEUS, N. Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. **Journal of Hazardous Materials**, v. 148, p. 751-755, 2007.
- (20) HEBERER, T. Occurrence, fate and removal of pharmaceuticals residues in the aquatic environment: a review of recent research data. **Toxicology Letters**, v. 131, n. 1-2, p. 5-17, 2002.
- (21) HERNANDEZ, F.; SANCHO, J. V.; IBANEZ, M.; GUERRERO, C. Antibiotic residue determination in environmental waters by LC-MS. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 26, n. 6, p. 466-485, 2007.
- (22) GARRISON, A. W. ; POPE, J. D. ; ALLEN, F. R. Analysis of organic compounds in domestic wastewater. In: KEITH, C.H. (Org.). **Identification and Analysis of Organic Pollutants in Water**. Michigan, 1976. p. 517–566.
- (23) TERNES, T. A. Occurrence of drugs in german sewage treatment plants and rivers. **Water Research**, v. 32, n. 11, p. 3245–3260, 1998.
- (24) FERRARI, B.; PAUXEUS, N.; GIUDICE, R., POLLIO, A.; GARRIC, J. Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazepine, clofibrac acid, and diclofenac. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 55, n. 3, p. 359-370, 2003.
- (25) HIRSCH, R.; TERNES, T.; HABERER, K.; KRATZ, K. Occurrence of antibiotics in aquatic environment. **The Science of Total Environment**, v. 225, n. 1-2, p. 109-118, 1999.
- (26) KOLPIN, D. W.; FURLONG, E. T.; MEYER, M. T.; THURMAN, E. M.; ZAUGG, S. D., BARBER, L. D.; BUXTON, H. T. Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. Streams, 1999-2000: a national reconnaissance. **Environmental Science & Technology**, v.36,n.6, p.1202-1211, 2002.
- (27) BROW, K. D. ; KULIS, J. ; THOMSON, B. ; CHAPMAN, T. H. ; MAWHINNEY, D. B. Occurrence of antibiotics in hospital, residential, and dairy effluent, municipal wastewater, and the Rio Grande in New Mexico. **The Science of the Total Environment**, v. 366, n. 2-3, p. 772-783, 2006.
- (28) SACHER, F., LANGE, F. T., BRAUCH, H.; BLANKENHORN, I. Pharmaceuticals in groundwaters Analytical methods and results of a monitoring program in Baden-Wurtemberg, Germany. **Journal of Chromatography A**, v. 938, n. 1-2, p. 199-210, 2001.
- (29) REDDERSEN, K.; HEBERER, T.; DUNNBIER, U. Identification and significance of phenazone drugs and their metabolites in ground- and drinking water. **Chemosphere**, v. 49, n. 6, p. 539-544, 2002.
- (30) WIEGEL, S.; AULINGER, A.; BROCKMEYER, R.; HARMS, H.; LOFFER, J.; REINCKE, H.; SCHIMIDT, R.; STACHEL, B.; TUMPLING, W.; WANKE, A. Pharmaceuticals in the river Elbe and its tributaries. **Chemosphere**, v. 57, n. 2, p. 107- 126, 2004.
- (31) MARCHESI, S., PERRET, D., GENTILI, A., CURINI, R.; PASTORI, F. Determination of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Surface Water and Waste water by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. **Chromatographia**, v. 58, n. 5/6, p. 263-269, 2003.
- (32) BOYD, G. R.; REEMTSMA, H.; GRIMM, D. A.; MITRA, S. Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in surface and treated waters of Louisiana, USA and Ontario, Canada. **The Science of the Total Environment**, v. 366, n. 2-3, p. 772-783, 2006.

**Environment**, v. 311, n. 1/3, p. 135 –149, 2003.

(33) NAKADA, N., TANISHIMA, T., SHINOHARA, H., KIRI, K.; TAKADA, H. Pharmaceutical chemicals and endocrine disrupters in municipal wastewater in Tokyo and their removal during activated sludge treatment. **Water Research**, v. 40, n. 17, p. 3297-3303, 2006.

(34) KOSJEKA, T.; HEATH, E.; KRBAVCIC, A. Determination of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs) residues in water samples. **Environment International**, v. 31, n. 5, p. 679- 685, 2005.

(35) BUSER, H. R., POIGER, T. ; MULLER, M. D. Occurrence and fate of the pharmaceutical drug diclofenac in surface waters: rapid photodegradation in lake. **Environmental Science & Technology**, v. 32, n. 22, p. 3449-3456, 1998.

(36) BUSER, H. R.; POIGER, T.; MULLER, M. D. Occurrence and environmental behavior of the chiral pharmaceutical drug ibuprofen in surface waters and in waste water. **Environmental Science & Technology**, v. 33, n. 15, p. 2529- 2535, 1999.

(37) SOULET B.; TAUXE, A.; TARRADELLAS, J. Analysis of acidic drugs in Swiss wastewaters. **International Journal of Environmental Analytical Chemistry**, v. 82, n. 10, p. 659-667, 2002.

(38) TIXIER, C.; SINGER, H.; OELLERS, S.; MULLER, S. R. Occurrence and fate of carbamazepine, clofibric acid, diclofenac, ibuprofen, ketoprofen and naproxen in surface waters. **Environmental Science & Technology**, v. 37 n. 6, p. 1061-1068, 2003.

(39) ASHTON, D.; HILTON, M.; THOMAS, K. V. Investigating the environmental transport of human pharmaceuticals to streams in the United Kingdom. **The Science of the Total Environment**, v. 333, n. 1-3, p. 167-184, 2004.

(40) KIM, J. W. ; JANG, H. S. ; KIM, J. G. ; ISHIBASHI, H. ; HIRANO, M. ; NASU, K.; ICHIKAWA, N. ; TAKAO, Y. ; SHINOHARA, R. ; ARIZONO, K. Occurrence of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in surface water from Mankyung River, South Korea. **Journal of Health Science**, v. 55, n. 2, p. 249-258, 2009.

(41) VULLIET, E.; CREN-OLIVE, C.; GRENIER-LOUSTALOT, M. F. Occurrence of pharmaceuticals and hormones in drinking treated from surface waters. **Environmental Chemistry Letters**, v. 7, n.1 , p. 1-12, 2009.

(42) CAMACHO-MUNOZ, M. D.; SANTOS, J. L.; APARICIO, I.; ALONSO, E. Presence of pharmaceutically active compounds in Donana Park (Spain) main watersheds. **Journal of Hazardous Materials**, v. 177, n. 1-3, p. 1159-1162, 2010.

(43) STUMPF, M.; TERNES, T. A.; WILKEN, R. D.; RODRIGUES, S. V.; BAUMANN, W. Polar drug residues in sewage and natural waters in the state of Rio de Janeiro, Brazil. **The Science of Total Environment**, v. 225, n. 1- 2, p. 135–141, 1999.

(44) ALMEIDA, G. A.; WEBER, R. R. Fármacos na represa Billings. **Revista Saúde e Ambiente**, v. 6, n. 2, p. 7-13, 2005.

(45) DUARTE, P. A. F. Novos poluentes: principais impactos de compostos desreguladores endócrinos na saúde pública. 2008. 93f. Dissertação (Mestrado em Engenharia do Ambiente)– Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova Lisboa, Lisboa, 2008.

(46) GHISELLI, G. **Avaliação da qualidade das águas destinadas ao abastecimento público na região de Campinas: ocorrência e determinação dos interferentes endócrinos (IE) e produtos farmacêuticos e de higiene pessoal (PFHP)**. 2006. 190f. Tese (Doutorado em Química Analítica) – Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2006.

(47) SOUZA, J. B. G. **Estudo da ocorrência de tetraciclina e estrógenos em água superficial, subterrânea e esgoto tratado na cidade de Campo Grande (MS)**. 2008. 140f. Tese (Doutorado) – Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2008.

(48) ANDREOZZI R., RAFFAELLE, M.; NICKLAS, P. Pharmaceutical in STP effluents and their solar photodegradation in aquatic environment. **Chemosphere**, v. 50, n. 10, p. 1319-1330, 2003.

(49) QUINTANA, J. B.; REEMTSMA, T. Sensitive determination of acidic drugs and triclosan in surface and wastewater by ion-pair reverse-phase liquid chromatography/tandem

mass spectrometry. **Rapid Commun. Mass Spectrom.**, v. 18, n. 7, p. 765-774, 2004.

(50) FARRE, M.; FERRER, I.; GINEBREDÀ, A.; FIGUEIRAS, M.; OLIVELLA, L.; TIRAPU, L.; VILANOVA, M.; BARCELO, D. Determination of drugs in surface water and wastewater samples by liquid chromatography-mass spectrometry: methods and preliminary results including toxicity studies with *Vibrio fischeri*. **Journal of Chromatography A**, v. 938, n. 1-2, p. 187-197, 2001.

(51) CARBALLA M.; OMIL, F.; LEMA, J. M. Removal of cosmetic ingredients and pharmaceuticals in sewage primary treatment. **Water Research**, v. 39, n. 19, p. 4790- 4796, 2005.

(52) VIENO N. M., TUHKANEN, T.; KRONBERG, L. Seasonal variation in the occurrence of pharmaceuticals in effluents from sewage treatment plant and in the recipient water. **Environmental Science & Technology**, v. 39, n. 21, p. 8220-8226, 2005.

(53) SODRE, F. F.; MONTAGNER, C. C.; LOCATELLI, M. A. F.; JARDIM, W. F. Ocorrência de interferentes endócrinos e produtos farmacêuticos em águas superficiais da região de Campinas (SP, Brasil). **Journal of the Brazilian Society of Ecotoxicology**, v. 2, n. 2, p. 187-196, 2007.

(54) KUMMERER K.; STEGER-HARTMANN, T.; MEYER, M. Biodegradability of the anti-tumour agent ifosfamide and its occurrence in hospital effluents and communal sewage. **Water Research**, v. 31, n. 11, p. 2705-2710, 1997.

(55) TERNES, T. A.; HERRMANN, N.; BONERZ, M.; KNACKER, T.; SIEGRIST, H.; JOSS, A. A rapid method to measure the solid-water distribution coefficient (K<sub>d</sub>) for pharmaceuticals and musk fragrances in sewage sludge, **Water Research**, v. 38, n. 19, p. 4075-4084, 2004.

(56) CARBALLA, M.; OMIL, F.; LEMA, J. M.; LLOMPART, M.; GARCIA, C.; RODRIGUES, I.; GOMES, M.; TERNES, T. Behavior of pharmaceuticals, cosmetics and hormones in a sewage treatment plant. **Water Research**, v. 38, n. 12, p. 2918-2926, 2004.

(57) HENSCHEL, K. P.; WENZEL, A.; DIEDRICH, M.; FLIEDNER, A. Environmental hazard assessment of pharmaceuticals.

**Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 25, n. 3, p. 220-225, 1997.

(58) ZWIENER, C.; FRIMMEL F. H. Short-term tests with a pilot sewage plant and biofilm reactors for the biological degradation of the pharmaceutical compounds clofibric acid, ibuprofen and diclofenac. **The Science of the Total Environment**, v. 309, n. 1/3, p. 201-211, 2003.

(59) JORGENSEN, S. E.; HALLING-SORENSEN, B. Drugs in the environment. **Chemosphere**, v. 40, n. 7, p. 691-699, 2000.

(60) SILVA, L.; J.; G.; MEISEL, L.; BARCELÓ, D.; PENA, A. Ecopharmacovigilance. In: BARCELÓ, D. (Org.). **The Handbook of Environmental Chemistry. Germany:** Springer-Verlag Berlin and Heidelberg GmbH & Co. KG, 2012. p. 213-242.

(61) BERGER, K.; PETERSEN, B.; BUENING-PFAUE, H. Persistence of drugs occurring in liquid manure in the food chain. **Archiv Für Lebensmittelhygiene**, v. 37, n. 4, p. 99-102, 1986.

(62) DEPIZZOL, F. **Avaliação da resistência a antibióticos em isolados de *Escherichia coli* provenientes de esgoto hospitalar e sanitário.** 2006. 145f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Ambiental) – Centro Tecnológico, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2006.

(63) BRASIL. Resolução RDC n. 44 de 26 de outubro de 2010 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição médica, isoladas ou em associação e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 28 de out. 2010.

(64) KEMPER, N. Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial. **Ecological Indicators**, v. 8, n. 1, p. 1-13, 2008.

(65) CHRISTIAN, T.; SCHNEIDER, R. J.; FARBER, H. A.; SKUTLAREK, D.; MEYER, M. T.; GOLDBACH, H. E. Determination of antibiotic residues in manure, soil, and surface waters. **Acta Hydrochimica et Hydrobiologica**, v. 31, n. 1, p. 36-44, 2003.

- (66) MIRANDA, C. D.; CASTILHO, G. Resistance to antibiotic and heavy metals of motile *Aeromonas* from Chilean freshwater. **Science of the Total Environment**, v. 224, n. 1/3, p. 167-176, 1998.
- (67) MCKEON, D. M.; CALABRESE, J. P.; BISSONNETTE, G. K. Antibiotic resistant gram-negative bacteria in rural groundwater supplies. **Water Research**, v. 29, n. 8, p. 1902-1908, 1995.
- (68) REINTHALER, F. F.; POSCH, J.; FEIREL, G.; WUST, G.; HAAS, D.; RUCKENBAUER, G.; MASCHER, F.; MARTH, E. Antibiotic resistance of *E. coli* in sewage and sludge. **Water Research**, v. 37, n. 8, p. 1685-1690, 2003.
- (69) HASSANI, L.; IMZILN, B.; BOUSSAID, A.; GAUTHIER, M. J. Seasonal incidence of and antibiotic resistance among *Aeromonas* species isolated from domestic wastewater before and after treatment in stabilization ponds. **Microbial Ecology**, v. 23, n. 3, p. 227-237, 1992.
- (70) SCHWAIGER, J.; FERLING, H.; MALLOW, U.; WINTERMAYR, H.; NEGELE, R. D. Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac, Part I: histopathological alterations and bioaccumulation in rainbow trout. **Aquatic Toxicology**, v. 68, n. 2, p. 141-150, 2004.
- (71) OAKS, J. L.; GILBERT, M.; VIRANI, M. Z.; WATSON, R. T.; METEYER, C. U.; RIDEOUT, B. A.; SHIVAPRASAD, H. L.; AHMED, S.; CHAUDHRY, M. J. I.; ARSHAD, M.; MAHMOOD, S.; ALI, A.; KHAN, A. A. Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. **Nature**, v. 427, n. 6975, p. 630-633, 2004.
- (72) HOEGER, B.; KOLLNER, B.; DIETRICH, D. R.; HITZFELD, B. Water-borne diclofenac affects kidney and gill integrity and selected immune parameters in brown trout (*Salmo trutta f. fario*). **Aquatic Toxicology**, v. 75, n. 1, p. 53-64, 2005.
- (73) HONG, H. N.; KIM, H. N.; PARK, K. S.; LEE, S. K.; GU, M. B. Analysis of the effects of diclofenac on Japanese medaka (*Oryzias latipes*) using real-time PCR. **Chemosphere**, v. 67, n. 11, p. 2115-2121, 2007.
- (74) ISIDORI, M.; LAVORGNA, M.; NARDELLI, A.; PARRELLA, A.; PREVITERA, L.; RUBINO, M. Ecotoxicity of naproxen and its phototransformation products. **Science of the Total Environment**, v. 348, n. 1-3, p. 93-101, 2005.
- (75) GAGNE, F.; BLAISE, C.; HELLOU, J. Endocrine disruption and health effects of caged mussels, *Elliptio complanata*, placed downstream from a primary-treated municipal effluent plume for one year. **Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology**, v. 138, n. 1, p. 33-44, 2004.
- (76) BILA, D. M.; DEZOTTI, M. Desreguladores endócrinos no meio ambiente: efeitos e consequências. **Química Nova**, v. 30, n. 3, p. 651-666, 2007.