

Artigo

Ocorrência de Fármacos Antidepressivos no Meio Ambiente - Revisão

Costa Junior, I. L.;* Pletsch, A. L.; Torres, Y. R.

Rev. Virtual Quim., 2014, 6 (5), 1408-1431. Data de publicação na Web: 15 de setembro de 2014

<http://www.uff.br/rvq>

Occurrence of Antidepressant Drugs in the Environment - A Review

Abstract: Lately, the identification of emerging pollutants in environmental matrices has become frequent. Among these pollutants, the presence of drugs is highly relevant, because these categories of contaminants comprised thousands of active substances highly consumed worldwide. In the last decades, there has been a significant increase in the prescription and consumption of neuroactive drugs, such as antidepressants, and due to their direct action on the nervous system, neuroactive drugs are cited as a major environmental concern. Several studies have reported the presence of neuroactive drugs in wastewater treatment plants, surface waters, sediments and tissues of aquatic organisms. Environmental research involving drugs are linked to their low biodegradability and its persistence in the environment, with the potential risk of ecotoxicological effects. This paper reviews the literature related to environmental occurrence of pharmaceuticals, focusing on antidepressants incidence as well as their effects on non-target organisms. Moreover, it contributes to the scientific literature addressing the most widespread analytical techniques in this research field as well as the need for more comprehensive studies focused in detection, destination, distribution and elucidation of the likely effects caused by residual drugs in the environment.

Keywords: Determination of Antidepressants; Emerging pollutants; Ecotoxicology.

Resumo

A identificação de poluentes emergentes em matrizes ambientais tem se tornado cada vez mais frequente. Dentre esses poluentes, a presença de fármacos tem grande relevância, pois essa categoria de contaminantes inclui um grande número de substâncias ativas amplamente consumidas no mundo todo. Os medicamentos neuroativos, como os antidepressivos, apresentaram significativo aumento na prescrição e consumo nas últimas décadas. Esses medicamentos apresentam ação direta sobre o sistema nervoso e são apontados como de grande preocupação ambiental, pois estudos têm verificado sua presença em estações de tratamento de efluentes, em águas superficiais, sedimentos e em tecidos de organismos aquáticos. As pesquisas ambientais envolvendo fármacos estão ligadas a sua baixa biodegradabilidade e sua persistência no ambiente, com o risco em potencial de efeitos ecotoxicológicos. Este trabalho revisa os dados da literatura relacionados à ocorrência ambiental de fármacos, com enfoque na distribuição dos antidepressivos, bem como seus efeitos nos organismos não alvos a estes compostos. Além disso, contribui para a literatura científica abordando as técnicas analíticas mais difundidas neste segmento de pesquisa, bem como a necessidade de estudos mais abrangentes focados na detecção, destino, transporte e elucidação dos possíveis efeitos causados por medicamentos residuais no meio ambiente.

Palavras-chave: Determinação de Antidepressivos; Poluentes emergentes, Ecotoxicologia.

* Universidade Estadual do Centro Oeste, Departamento de Química, CEP 85040-080, Guarapuava-PR, Brasil.

✉ ismael@utfpr.edu.br

DOI: [10.5935/1984-6835.20140092](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20140092)

Ocorrência de Fármacos Antidepressivos no Meio Ambiente - Revisão

Ismael L. Costa Junior,^{a,b,*} Adelmo L. Pletsch,^b Yohandra R. Torres^a

^a Universidade Estadual do Centro Oeste, Departamento de Química, CEP 85040-080, Guarapuava-PR, Brasil.

^b Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Núcleo de Química, CEP 85884-000, Medianeira-PR, Brasil.

* ismael@utfpr.edu.br

Recebido em 26 de maio de 2014. Aceito para publicação em 17 de julho de 2014

1. Introdução

2. Fármacos como Poluentes Emergentes

2.1. Rotas de dispersão de fármacos no ambiente

2.2. Farmacovigilância Ambiental

3. Antidepressivos no Meio Ambiente

3.1. Principais classes de antidepressivos e suas características farmacológicas

3.2. Os antidepressivos nas matrizes ambientais

4. Metodologias Analíticas para estudo de Poluentes Emergentes

4.1. Principais técnicas aplicadas à análise de fármacos em matrizes ambientais

5. Considerações finais

1. Introdução

Em decorrência do crescimento populacional e da elevada demanda por serviços e produtos, existe a intensificação nos processos de desenvolvimento de novos compostos. Com isso, diversas substâncias, até então despercebidas ou consideradas inofensivas, passam a figurar como de grande importância no cenário das preocupações ambientais. Partindo dessa preocupação, a denominação de poluentes emergentes vem sendo colocada na atualidade como uma

maneira de agrupar estes compostos, no sentido de chamar a atenção quanto aos riscos à saúde dos ecossistemas. Quando há possibilidade de interação destes compostos com o sistema endócrino dos seres vivos emprega-se o termo perturbador endócrino.

Tais fatos têm despertado o interesse da comunidade científica, que vem buscando detectar e monitorar a presença destes novos poluentes em diversas matrizes, com atenção especial às águas residuárias e de abastecimento.^{1,2} Especificamente quanto aos fármacos, anualmente, uma grande quantidade é produzida e consumida em

todo o mundo.³ Em meio a esta realidade há uma crescente preocupação quanto ao descarte inadequado dos resíduos gerados pela indústria farmacêutica e também da presença de metabólitos ou estruturas intactas destes medicamentos provenientes do consumo humano no meio ambiente.^{4,5}

Nesse sentido, os primeiros estudos sobre a presença de fármacos no ambiente datam da década de 1970, mediante a análise de águas residuárias de Estações de Tratamento de Esgotos (ETEs), nos Estados Unidos.⁶ Desde então, diversos estudos pontuais têm sido realizados com o intuito de iniciar os trabalhos de detecção e monitoramento da presença de resíduos de fármacos em corpos hídricos, em várias partes do mundo.⁷⁻¹¹ Em meio às diversas categorias de fármacos, os antidepressivos estão entre os que têm apresentado maior aumento do consumo nos últimos anos.¹² Assim, como os demais poluentes emergentes de origem farmacológica, sua influência ecotoxicológica é praticamente desconhecida, necessitando de investigação e elucidação quanto aos seus comportamentos e efeitos.

Sendo assim, a proposta deste artigo de revisão é contribuir na discussão sobre a presença de fármacos antidepressivos no meio ambiente focando estudos já realizados ou em andamento. Nesta revisão, serão abordados trabalhos que englobam aspectos de monitoramento, detecção, tratamento e

potencial ecotoxicológico, tendo em vista as diferentes matrizes ambientais nas quais estes poluentes podem estar presentes.

2. Fármacos como Poluentes Emergentes

Poluentes emergentes referem-se a qualquer composto químico presente numa variedade de produtos comerciais que podem ser encontrados em matrizes ambientais e biológicas. Não são usualmente monitorados ou ainda não possuem regulamentação legal quanto ao descarte e presença no ambiente, contudo, apresentam risco potencial à saúde humana e ao meio ambiente.^{13,14}

Dentre os contaminantes emergentes existem alguns grupos específicos que merecem atenção por apresentarem potencial de interação com os organismos e que, mesmo em baixíssimas concentrações, podem provocar efeitos nos seres vivos. Figuram nestes segmentos os fármacos, defensivos agrícolas, hormônios e produtos de higiene pessoal.

Os principais grupos de substâncias, apontadas em pesquisas recentes como agentes em potenciais de contaminação dos ecossistemas, são listados na Tabela 1.

Tabela 1. Poluentes emergentes estudados em matrizes ambientais

Grupo	Matriz ambiental	Referências
Pesticidas	Água superficial; Água de abastecimento; Água subterrânea; Solos	15-22
Fármacos	Água de abastecimento; Estações de tratamento de efluentes; Água superficial; Biossólidos; Solo; Sedimentos.	1, 3, 23-39, 132, 134
Produtos de higiene pessoal	Água superficial; Efluentes; Água de abastecimento.	40-44
Hormônios	Água superficial; Estações de tratamento de efluentes.	33, 34, 45-52

Tomando os resíduos medicamentosos como foco de interesse no estudo dos contaminantes emergentes, podemos conceber os fármacos como uma grande família de compostos com finalidades terapêuticas que apresentam grande variedade em consumo e prescrição. Os principais grupos incluem antipiréticos, analgésicos, reguladores lipídicos, antibióticos, antidepressivos, agentes quimioterápicos, drogas contraceptivas, dentre outros. Entre essas classes de fármacos, as mais impactantes são antibióticos (76,6%), hormônios (73,6%) e antidepressivos (69,4%), sendo que os respectivos valores correspondem aos percentuais de fármacos de cada classe com inerente risco ambiental.⁵³

Atendo-nos aos contaminantes que tem relação direta a este segmento, além dos hormônios e os antibióticos, cujas pesquisas vêm despontando de modo mais abrangente dentro da literatura de contaminantes emergentes, existem outras substâncias que necessitam de investigação.^{10,54} Com isso, devido à carência de estudos e pesquisas, os possíveis danos são baseados em previsões ou comparação a outras classes.

2.1. Rotas de dispersão de fármacos no ambiente

A introdução dos resíduos farmacológicos no meio ambiente é centrada em dois processos distintos, sendo um deles o descarte direto da indústria farmacêutica e o outro inerente ao metabolismo dos indivíduos pós-ingestão durante o tratamento. No caso da contribuição gerada pelo consumo humano e agropecuário, os fármacos são parcialmente metabolizados e excretados na urina e fezes. Subsequentemente são lançados diretamente no ambiente ou entram nas estações de tratamento de esgoto onde são

processados, juntamente com outros constituintes orgânicos e inorgânicos das águas residuárias.^{4,135}

Pesquisas preliminares têm mostrado que alguns desses fármacos não são completamente removidos, uma vez que são desenvolvidos para ser persistentes, mantendo suas propriedades químicas o bastante para servir a um propósito terapêutico.^{31,34}

Assim, tais compostos, não são eliminados durante o processo convencional de tratamento dos esgotos, pois as estações geralmente são equipadas com unidades focadas na remoção de contaminantes convencionais em níveis de mg L^{-1} . Fármacos por sua vez, requerem tecnologias capazes de alcançar teores de $\mu\text{g L}^{-1}$ a ng L^{-1} e como resultado, são encontrados em águas superficiais e subterrâneas, bem como nos sedimentos.^{55,56}

Os principais sítios de ocorrência ambiental de fármacos podem ser divididos em cinco grupos principais:^{53,57}

- a) águas de lençóis freáticos: por infiltração de linhas de esgoto ou efluentes;
- b) águas de rios: por despejo de esgoto doméstico ou industrial ou rural quando transportado do solo pelas chuvas;
- c) águas oceânicas: por despejo de esgoto doméstico ou dos próprios rios;
- d) sedimentos: pela deposição de espécies ativas insolúveis;
- e) solo: pelo despejo urbano inadequado ou do uso rural.

Estudos apontam que 30% de todos os fármacos desenvolvidos são lipofílicos (hidrossolubilidade $< 10\%$), que sedimentam em ambientes aquáticos ou são transferidos para fase biótica.⁵⁸

Na Figura 1 são apresentadas possíveis rotas para a dispersão de fármacos no ambiente.

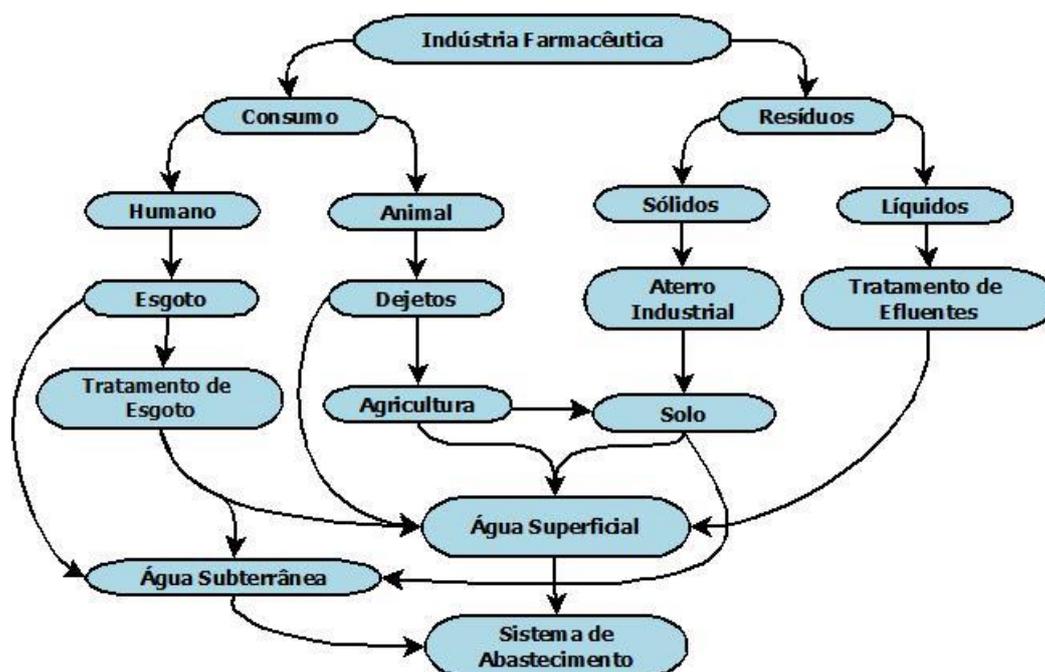


Figura 1. Possíveis rotas de dispersão de fármacos no ambiente (Adaptado das referências 54 e 59)

Cabe ressaltar que as possíveis vias de contaminação ambiental relacionando fármacos e seus metabólitos, compreendem tanto a zona urbana quanto a rural. No meio urbano estão diretamente ligadas a medicamentos de uso humano. Por sua vez, na zona rural, estão associados predominantemente, a medicamentos de uso veterinário, os quais podem ser utilizados para fins diversos na cadeia produtiva.^{59,60}

2.2. Farmacovigilância Ambiental

A ocorrência de fármacos residuais no meio ambiente pode apresentar efeitos adversos em organismos aquáticos e terrestres. Pouco se sabe sobre o destino e o comportamento dessas substâncias no ambiente, assim como não está claro quais organismos são mais afetados e em que grau, já que alguns desses efeitos podem ser observados em concentrações na ordem de ng L^{-1} .⁶¹

Tendo em vista as possíveis rotas de exposição ambiental, a concepção de que são

planejados para que tenham boa estabilidade ou meia vida prolongada e somando outras propriedades físico-químicas, estas substâncias possuem elevada tendência à bioacumulação. As possibilidades de supostos efeitos transitam entre os genotóxicos, mutagênicos, alterações no desenvolvimento e na aquisição de resistência por organismos patogênicos contra os tratamentos comumente aplicados.^{60,62,63,135}

Atualmente, dois tópicos sobre o efeito desses fármacos no meio ambiente são os mais discutidos. O desenvolvimento de resistência bacteriana aos antibióticos e avaliações de perturbações no sistema endócrino por substâncias como estrogênios.^{64,135} Outros efeitos possíveis têm sido pouco discutidos.

3. Antidepressivos no Meio Ambiente

Em geral, os antidepressivos apresentam meia-vida longa, permitindo a sua utilização

em dose única diária, com efeito sedativo (uso preferencial noturno) e efeitos que aumentem o estado de alerta (uso preferencial pela manhã). As doses iniciais devem ser menores, podendo ser aumentadas até a obtenção dos efeitos desejados, ou até que o aparecimento de efeitos adversos exija sua redução.⁶⁸

As implicações ambientais do uso, cada vez mais elevado, desta categoria de fármacos e os requisitos de doses mais significativas para respostas nos paciente começam a ser percebidos em estudos envolvendo poluentes emergentes. Com isso, drogas antidepressivas estão entre os contaminantes detectados com maior frequência em trabalhos pioneiros no Canadá, Estados Unidos, e em outros países ao redor do mundo.⁶⁹⁻⁷¹

Para evitar a presença destes poluentes no meio ambiente e por extensão à exposição dos organismos mesmo em baixas concentrações, faz-se necessário o desenvolvimento de métodos de redução e remediação destes compostos mediante a adequação das estações de tratamento, bem como o desenvolvimento de metodologias analíticas adequadas ao monitoramento e detecção.

3.1. Principais classes de antidepressivos e suas características farmacológicas

A classificação dos antidepressivos pode ser baseada na estrutura química ou nas propriedades farmacológicas. As estruturas cíclicas, como anéis benzênicos, estão presentes na maioria dos compostos e juntamente com outros ciclos caracterizam os antidepressivos heterocíclicos, nos quais os heteroátomos mais comuns são o nitrogênio, o oxigênio e o enxofre. Os mais representativos são aqueles com três e quatro ciclos (tricíclicos e tetracíclicos).⁷²

Os antidepressivos tricíclicos se dividem em dois grandes grupos: as aminas terciárias, como imipramina e amitriptilina; e as aminas

secundárias, representadas pela nortriptilina. A maprotilina é um exemplo de antidepressivos tetracíclico cuja ação farmacológica se assemelha ao primeiro grupo.^{73,136}

Atualmente os antidepressivos, preferencialmente, são classificados em função da ação farmacológica, mais útil na prática clínica, pois os compostos da nova geração não compartilham estruturas comuns.⁷² Com isso são divididos de acordo com o mecanismo de ação proposto, aumentando a eficiência sináptica da transmissão monoaminérgica.⁷⁴

Até a década de 80 havia duas classes de antidepressivos, os tricíclicos (ADTs) e os inibidores de monoaminoxidase (IMAOs). Com o crescimento dos sintomas clínicos da depressão e os avanços no campo científico, novas classes foram obtidas, a partir da pesquisa de moléculas desprovidas dos efeitos adversos dos clássicos ADTs e IMAOs, sendo denominados antidepressivos da nova geração, ou antidepressivos não tricíclicos.^{72,136}

Os fármacos que mais se destacam nessa nova categoria são os inibidores seletivos de recaptura de serotonina (ISRS) (fluoxetina, sertralina e citalopram), os noradrenérgicos e serotoninérgicos específicos (mirtazapina) e os Inibidores seletivos de recaptura de serotonina e noradrenalina (venlafaxina e duloxetina).

Apesar dos avanços obtidos ao logo dos anos, não é totalmente conhecida a ação completa e adequada do funcionamento dos antidepressivos. A cerca disso, pesquisadores destas substâncias se baseiam em hipóteses para entender seu mecanismo de ação.⁷³

Na Tabela 2 são apresentadas as principais categorias de fármacos de uso comercial, aplicados no tratamento dos diversos casos de depressão. Para exemplificar a relação entre estrutura química dos antidepressivos e sua ação no sistema nervoso central alguns desses compostos estão representadas na Figura 2.

Tabela 2. Classes de antidepressivos e suas características (Adaptado das referências 72 e 74)

Antagonistas de alfa-2 adrenorreceptores	
Mianserina Mirtazapina	<ul style="list-style-type: none"> • Aumentam a atividade noradrenérgica e serotoninérgica central, porém apresentam fracas atividades por receptores muscarínicos e dopaminérgicos; • São bem absorvidos pelo trato gastrointestinal, porém devido ao metabolismo de primeira passagem sua biodisponibilidade é de 50%.
Inibidores seletivos de recaptura de DA (ISRD)	
Amineptina Bupropiona Minaprina	<ul style="list-style-type: none"> • O mecanismo de ação se dá através de suas atividades noradrenérgica e dopaminérgica; • Aumentam a liberação de noradrenalina corpórea e é um fraco inibidor <i>in vitro</i> da captação neuronal de noradrenalina e de dopamina; • São rapidamente absorvidos pelo trato intestinal, porém o metabolismo pré-sistêmico elevado diminui a biodisponibilidade.
Inibidores seletivos de recaptura de serotonina (ISRS)	
Fluoxetina Paroxetina Sertralina Citalopram Fluvoxamina	<ul style="list-style-type: none"> • São resultados de pesquisas racionais para encontrar medicamentos tão eficazes quanto os ADTs; • Apresentam poucos problemas de tolerabilidade e segurança, sendo as primeiras indicações do tratamento; • Inibem de forma potente e seletiva a recaptura de serotonina, resultando em potencialização da neurotransmissão serotoninérgica; • Possuem perfis farmacocinéticos variados, que incluem meia vida, efeito da idade na sua depuração e no seu potencial de inibir isoenzimas metabolizadoras de medicamentos do citocromo.
Inibidores não seletivos de recaptura de monoaminas (ADTs)	
Imipramina Desipramina Clomipramina Amitriptilina Nortriptilina Doxepina Maprotilina Trimipramina	<ul style="list-style-type: none"> • Bloqueiam a recaptura de monoaminas, principalmente norepinefrina e serotonina; • Indicados apenas em casos extremos de depressão, quando os demais grupos não surtem efeitos; • A atividade pós-sináptica varia de acordo com o sistema neurotransmissor envolvido e geralmente é responsável pelos efeitos colaterais; • O mecanismo de ação exato não está totalmente elucidado. Sabe-se que promovem agudamente aumento na eficiência da transmissão monoaminérgica; • São absorvidos completamente pelo trato gastrointestinal, metabolizados em grande parte (55% a 80%) pelo efeito de primeira passagem.
Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)	

Iproniazida Isocarboxazida Fenelzina Clorgilina Brofaromina Moclobemida Toloxatona Befloxatona	<ul style="list-style-type: none"> • Utilização em casos específicos já que possuem restrições alimentares (produtos com elevadas concentrações de tiramina, uma amina metabolizada pela MAO, podem causar crises hipertensivas); • Indicados para sintomas antidepressivos que não respondam aos tratamentos convencionais; • Inibe a atividade da enzima monoaminoxidase (MAO) o que resulta em aumento na concentração desses neurotransmissores nos locais de armazenamento no sistema nervoso central e no sistema nervoso simpático; • São bem absorvidos pelo trato gastrointestinal, sofrem biotransformação hepática rápida por oxidação e possivelmente têm metabólitos ativos.
Inibidores de recaptura de 5-HT e antagonistas ALFA-2 (IRSA)	
Nefazodona Trazodona	<ul style="list-style-type: none"> • O mecanismo de ação se dá por meio da inibição da captação neuronal de serotonina e noradrenalina; • São absorvidos rapidamente e a ingestão com alimentos retarda a absorção e reduz a biodisponibilidade em cerca de 20%; • Suas biodisponibilidades absolutas são baixas (20% da dose oral) e variáveis, em função do elevado metabolismo.
Inibidores seletivos de recaptura de 5-HT/NE (ISRSN)	
Venlafaxina Duloxetina	<ul style="list-style-type: none"> • São inibidores seletivos da recaptura de serotonina e noradrenalina e apresentam fraca atividade como inibidores da recaptura de dopamina; • Alteram a sensibilidade de receptores beta-adrenérgicos após dose única, diferente de outros antidepressivos que levam à dessensibilização desses receptores após doses repetidas; • É rapidamente absorvido, sua biodisponibilidade é de 45%, e a ingestão com alimentos retarda, porém não compromete sua absorção.
Inibidores seletivos de recaptura de NE (ISRN)	
Reboxetina Viloxazina	<ul style="list-style-type: none"> • Apresentam atividades seletivas sobre a recaptura de noradrenalina, com atividade antagonista alfa-2; • Não possuem efeitos significativos sobre receptores colinérgicos, histamínicos, alfa-1-adrenérgicos, ou na inibição da monoaminoxidase; • São absorvidos pelo trato gastrointestinal e apresentam alta ligação à glicoproteína alfa-1 plasmática.

5-HT: serotonina; NE: noradrenalina; DA: dopamina

Com a intensificação dos estudos psicofarmacológicos de antidepressivos, o foco encontra-se voltado para produção de substâncias com perfis farmacocinéticos mais adequados aos pacientes quanto à tolerância no organismo e nas interações com outras drogas. A preocupação ambiental durante o

desenvolvimento e a fabricação destes compostos, quando existente ou levada em consideração, é uma dimensão de pouca relevância, uma vez que o foco principal é a interação com o organismo e seus efeitos clínicos.

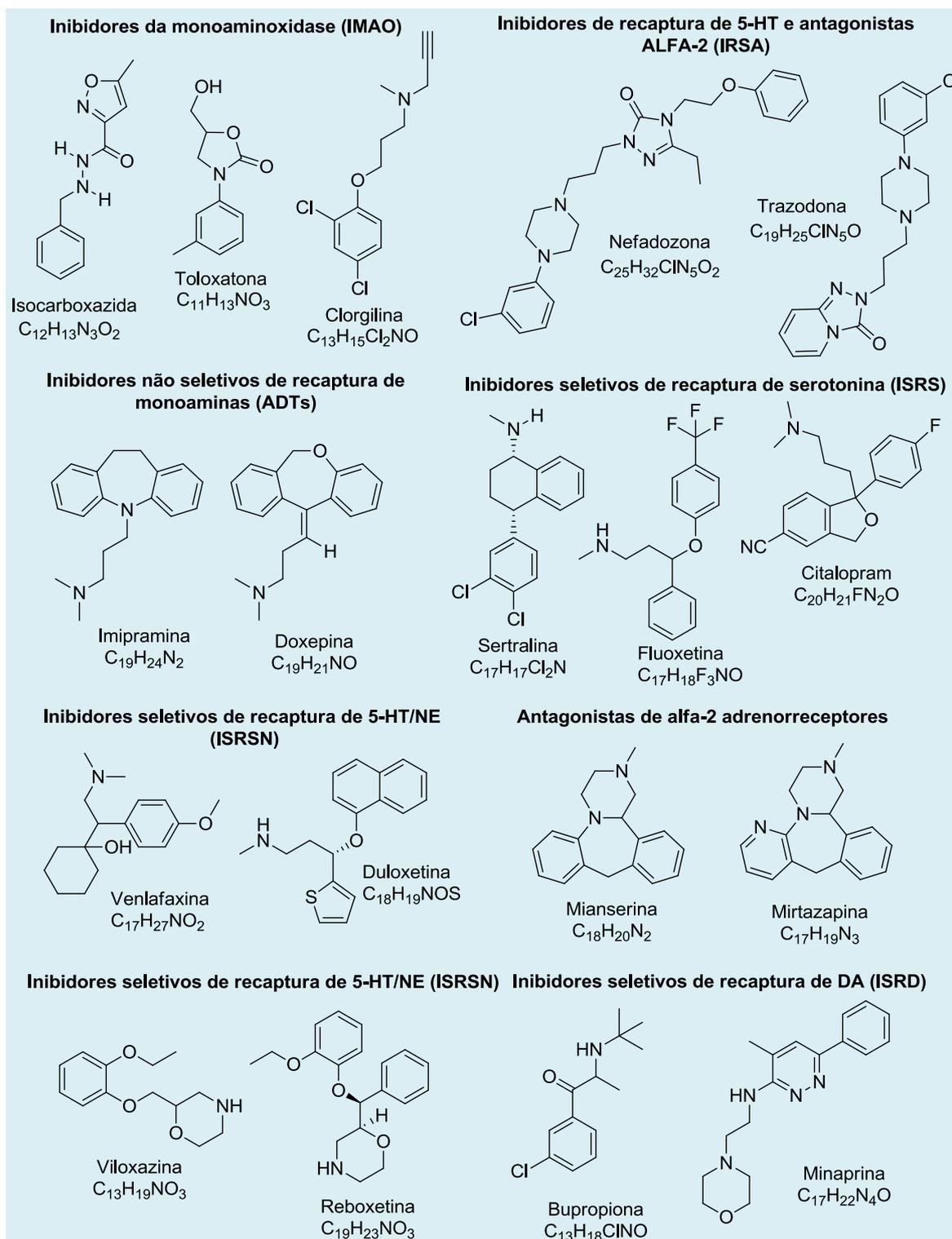


Figura 2. Estrutura química dos principais representantes de cada classe de antidepressivos classificados segundo sua ação no sistema nervoso

3.2. Antidepressivos no Meio Ambiente

A preocupação quanto à presença dos

fármacos nas matrizes ambientais vem se colocando como um dos temas de grande relevância junto aos demais poluentes emergentes. Devido à especificidade e o

número de medicamentos disponíveis, a efetivação de estudos sobre os efeitos ecotoxicológicos desses compostos acaba sofrendo certas limitações, pela própria abrangência e amplitude de compostos. Com isso certas classes farmacológicas são mais visadas em relação às outras, como o caso dos anti-inflamatórios e hormônios.¹³⁵

Especificamente em relação aos antidepressivos, vários trabalhos vêm sendo desenvolvidos no sentido de determinar a presença e aferir as concentrações dos neuroativos de maior consumo, bem como seus possíveis efeitos sobre a biota.

Por exemplo, no norte da Europa tem sido detectadas concentrações de fluoxetina, composto antidepressivo inibidor seletivo de recaptura de serotonina (ISRS), na faixa de 150 a 225 ng L⁻¹, em águas residuárias domésticas.^{16,76} Em um estudo de caso na Bélgica envolvendo multideterminação de 43 fármacos de diferentes classes, foi reportado medidas de 205 ng L⁻¹ do antidepressivo venlafaxina, presente em efluentes de estações de tratamento de esgotos.¹³¹

O antidepressivo citalopram e seus metabolitos tiveram suas concentrações determinadas em diversas amostras de águas residuárias brutas e tratadas por métodos convencionais em estações de tratamento esgotos, apresentando concentrações que variaram de 63 a 304 ng L⁻¹ e 11 a 190 ng L⁻¹ respectivamente.⁷⁷⁻⁸⁰ Ao longo do rio que recebeu o descarte destes sistemas de tratamento, foram verificadas concentrações de 40 a 90 ng L⁻¹.^{80,81}

Na Espanha, diversos fármacos presentes em água, solo e sedimento passaram por avaliação de risco e determinação de suas ocorrências em uma região alagada em Valência. Os resultados apresentaram ocorrência de antidepressivos em 34% das amostras investigadas.⁵ Em Madri, um estudo em diversos pontos ao longo de sete rios da região revelou concentrações médias de amitriptilina, citalopram, clomipramina, fluoxetina, paroxetina e venlafaxina e seus metabolitos nas faixas de 1 ng L⁻¹, 54 ng L⁻¹, 2

ng L⁻¹, 1 ng L⁻¹, 2 ng L⁻¹ e 395 ng L⁻¹, respectivamente.^{26,125}

Em um estudo similar envolvendo sedimentos e águas de rios da região metropolitana da mesma cidade, foram apontados teores médios de 43 ng L⁻¹, 14 ng L⁻¹ e 57 ng L⁻¹ de citalopram, fluoxetina e venlafaxina, respectivamente.⁸² Ainda baseado em dados de fontes espanholas, estima-se que a quantidade total de fluoxetina e citalopram consumida naquele país no ano de 2003 seja maior que 4 toneladas, delas apenas 1,6 tonelada com prescrição médica. Vários autores determinaram concentrações ambientais de fluoxetina que vão de 80 a 120 ng L⁻¹ para a região da Galiza e 135 a 200 ng L⁻¹ para a área mais densamente povoada da Catalunha.⁸³ A venlafaxina foi detectada em amostras de esgoto tratado da Catalunha, na concentração média de 2,01 ng L⁻¹.⁸⁴ Concentrações médias de 48,5 ng L⁻¹ para carbamazepina também foram obtidas em amostras ambientais no nordeste espanhol.⁸⁵

Medicamentos do grupo dos antibióticos (tetraciclina, fluoroquinolonas), bactericidas (triclosan, triclocarban), betabloqueadores (atenolol, propranolol, metoprolol), antidepressivos (fluoxetina, citalopram, venlafaxina, sertralina), antifúngico (miconazol), analgésicos (paracetamol, ibuprofeno) e anticonvulsivante (carbamazepina) foram monitorados em diferentes profundidades em solo agrícola que recebeu biossólidos obtidos de lodos de tratamento de esgotos. Especificamente para a classe de antidepressivos analisados foram reportados teores de entre 109 e 114 ng L⁻¹ no biossólido e 5 e 74 ng L⁻¹ nas amostras de solos.⁸⁶

Vários estudos confirmaram a presença de antidepressivos em águas residuárias depois de passarem pelo processo convencional em estações de tratamento de esgotos urbanos. Medidas de 2,19 ng L⁻¹ para venlafaxina e 1,9 ng L⁻¹ para duloxetina foram quantificados em St. Paul, Minnesota.^{80,81}

Duloxetina, bupropiona, citalopram e

novamente a venlafaxina também foram encontradas em concentrações de 2, 50, 40 a 90 e 900 ng L⁻¹, respectivamente, em amostras de águas fluviais distantes 1,7 km à jusante da estação de tratamento em Pecan Creek, no Texas.⁸¹ Na mesma região, estudos realizados em peixes revelaram concentrações de fluoxetina, sertralina, norfluoxetina, e norsertalina superior a 0,1 ng g⁻¹ em todas as amostras de músculo, fígado e tecidos cerebrais examinados.⁸⁷ Os valores relatados para citalopram no Rio St. Lawrence em Montreal, no Canadá, variaram entre 3,4 e 15,5 ng L⁻¹.⁷⁹

Também têm sido reportados resultados indicando a presença de drogas antidepressivas em águas de abastecimento destinadas ao consumo humano em fontes superficiais de captação e redes de fornecimento com teores de 0,5 a 0,8 ng L⁻¹ e 0,77 ng L⁻¹ para fluoxetina e norafluoxetina, respectivamente.^{24,88} Em poços e águas subterrâneas na Índia foram detectadas concentrações de citalopram e metabólitos na ordem de 76 a 1400 ng L⁻¹.⁸⁹

Os dados apresentados incluem uma visão geral dos trabalhos científicos publicados focando diferentes fontes de contaminação, destino e de ocorrência como interferentes. Além disso, são fortes indicadores da dispersão destes poluentes emergentes nos diversos sistemas hídricos, como também representam o conhecimento atual sobre os antidepressivos como contaminantes ambientais. O grupo de drogas antidepressivas mais visadas nas pesquisas apresentados são os inibidores seletivos de recaptura de serotonina (ISRS) por serem os mais comumente prescritos e utilizados no tratamento contra depressão, colocando-se dessa forma como os de maior ocorrência.

3.2.1. Perfil Ecotoxicológico

Como antidepressivos estão presentes em níveis relativamente baixos no ambiente, o risco de efeitos tóxicos agudos é improvável, mas os efeitos crônicos não podem ser

descartados,⁹⁰ portanto, justificando a necessidade de se analisar estes efeitos e o caráter subletal desses medicamentos sobre a vida aquática.^{91,92} Os potenciais impactos ecotoxicológicos desses fármacos se dão em uma primeira instância em organismos aquáticos, onde tais efeitos não são bem compreendidos, em princípio, pela limitação dos dados disponíveis. Além disso, a falta de informações sobre o destino, os efeitos em longo prazo, seus metabólitos e produtos de degradação dificulta a avaliação precisa dos riscos.^{93,94}

No Mississippi (EUA) pesquisadores têm estudado a capacidade de fármacos antidepressivos presentes em águas fluviais interferirem no desenvolvimento de girinos na etapa de metamorfose em rãs, além da percepção de pequenos peixes frente à fuga dos predadores. Os resultados preliminares têm sugerido alterações comportamentais durante a fase larval do ciclo de vida, o que pode levar a respostas mais lentas em um ambiente hostil e competitivo.⁹⁵ Em Shanghai (China) embriões de peixe da espécie *Danio rerio*, foram usados em ensaios de toxicidade aguda com exposição à amitriptilina por via aquática em concentrações subletais de 1, 10, 100 ng L⁻¹; 1, 10, 100 µg L⁻¹ e 1 mg L⁻¹. Os resultados mostraram que o fármaco reduziu significativamente o tempo de incubação e o comprimento do corpo dos embriões após a exposição de uma forma dependente da concentração, além da modulação coordenada de parâmetros fisiológicos e bioquímicos como estresse oxidativo e níveis hormonais.¹³²

Estudos realizados com mexilhões de água doce, sob exposição prolongada à concentrações de 2,5 a 22,3 µg L⁻¹ de fluoxetina, indicaram alterações consideráveis de comportamento e mobilidade espacial, o que pode interferir no papel destes organismos quanto à manutenção da estabilidade e estrutura do sedimentos e na dinâmica de nutrientes.¹³⁰

Mudanças no comportamento de anfípodes marinhos por exposição à fluoxetina (10 ng L⁻¹ a 10 µg L⁻¹) e outros fármacos foram verificadas em Portsmouth

(Reino Unido). O estudo destacou o potencial ecotoxicológico dos antidepressivos em mudar o comportamento fototático e geotático das espécies marinhas investigadas.⁹⁶ O efeito de quatro antidepressivos (fluoxetina, fluvoxamina, venlafaxina, citalopram) presentes em águas doces e oceânicas foram estudados em caracóis de água doce nos EUA. As substâncias testadas induziram o descolamento do pé (estrutura locomotora) da massa visceral (corpo) em todas as espécies de caracóis de maneira dependente às doses aplicadas. Os resultados sugerem evidências de possíveis mecanismos fisiológicos provocados por estes fármacos e dessa forma, danos ecológicos ao grupo de organismos estudado.⁹⁷

Um estudo recente realizado em um estuário na Flórida contaminado pelo lançamento de efluentes, detectou em amostras de plasma de tubarões da espécie *Carcharhinus leucas* a presença de diversos fármacos de uso humano, dentre os quais citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, venlafaxina, sugerindo a acumulação destas substâncias nestes animais.⁹⁸

A influência dos antidepressivos fluoxetina, venlafaxina e carbamazepina sobre o material DNA de peixes foi reportada em pesquisa envolvendo a patologia genética do autismo. Os resultados sugerem que o contato com estes fármacos em águas pode levar a manifestação da doença em indivíduos com pré-disposição genética.⁹⁹

A exposição de gastrópodes de água doce (*Valvata piscinalis* e *Potamopyrgus antipodarum*) à presença de fluoxetina em níveis de mg L^{-1} foi avaliada, ocorrendo diminuição dos parâmetros de reprodução (tais como o número de recém-nascidos e o número de embriões na bolsa incubadora), tamanho dos organismos, aumento no tempo de maturação dos organismos jovens e alterações nos níveis de testosterona.¹⁰⁰⁻¹⁰³ Foi constatado também que a exposição ambiental à fluoxetina tem o potencial de afetar os mecanismos de osmorregulação

intestinal e excreção de nitrogênio branquial em peixes.¹⁰⁴

Antidepressivos como a fluoxetina, norfluoxetina e sertralina foram analisados juntamente com outros medicamentos em tecidos de peixes expostos às águas de reuso contaminadas por fármacos, revelando a presença destes compostos nos organismos dos espécimes.^{105,106} Em geral, os estudos dessa natureza têm confirmado a capacidade destes fármacos de bioacumularem-se em organismos aquáticos.¹⁰⁷

Os principais resultados apontam para a capacidade dos antidepressivos imitarem os efeitos dos neurotransmissores, sendo estes responsáveis por regularem a maioria dos sistemas biológicos. Tais efeitos estão sendo inicialmente avaliados em peixes, moluscos e protozoários. Contudo, essas moléculas também podem causar efeitos mais severos sobre estes e outros organismos aquáticos.^{75,107-110.}

Outro fato interessante apontado pelos pesquisadores tem relação com o caráter anfótero destes fármacos e sua ionização no ambiente, o que parece contribuir para a alteração da atividade biológica dos organismos aquáticos e, mesmo em níveis traços, podem causar efeitos sobre o sistema reprodutor, anormalidades no desenvolvimento embrionário, como também retardo no desenvolvimento fisiológico e sexual.^{67,108-110}

Comparado com a exposição aquática, o efeito sobre o organismo humano é muito mais incerto, principalmente pela escassez de estudos considerando as doses em nível traço e a complexidade na relação dose-resposta.¹¹¹

4. Metodologias Analíticas para estudo de Poluentes Emergentes

Tendo em vista a presença cada vez mais significativa dos poluentes emergentes e sua persistência ao entrarem em contato com os

diversos compartimentos ambientais, bem como possíveis efeitos a médio e longo prazo, um fator indispensável na sugestão de ações para remediação desses ambientes diz respeito à intensificação dos trabalhos e pesquisas para se detectar, monitorar e avaliar tais substâncias no meio ambiente.

Assim, existe urgência por resultados e avanços científicos nos procedimentos de monitoramento ambiental, em especial no desenvolvimento de competências analíticas, equipamentos e métodos com a sensibilidade necessária à investigação nos diferentes focos de contaminação.^{34,52,78,83}

Somado a isto, o desenvolvimento de técnicas analíticas torna possível a determinação dessas substâncias em matrizes ambientais e/ou biológicas em concentrações cada vez mais reduzidas. Com isso, a otimização e a proposição de novas técnicas são imprescindíveis antes de quaisquer outras ações. Um diagnóstico preciso e confiável deve ser a base para procedimentos posteriores.^{14,112}

4.1. Principais técnicas analíticas aplicadas à análise de fármacos em matrizes ambientais

As baixas concentrações ambientais de fármacos associadas a matrizes complexas exigem investimentos sobre o trabalho analítico, para o estudo eficiente desses

compostos.^{61,113}

Atualmente, a base das metodologias analíticas para determinar a presença de compostos farmacêuticos e seus respectivos metabolitos em amostras ambientais tem sido desenvolvida para as águas superficiais, efluentes, sedimentos e lodos de estações de tratamento dando ênfase a processos de extração com maior adaptação às propriedades dos analitos e robustez operacional.^{79-81,114}

Várias abordagens analíticas têm sido utilizadas, fundamentadas em cromatografia gasosa com detector de massas (GC-MS), cromatografia gasosa com espectrômetro de massa em série (CG-MS²), cromatografia gasosa com espectrometria de massas de alta resolução, cromatografia líquida com detecção ultravioleta (LC-UV), cromatografia líquida com detector por arranjo de diodos (LC-DAD) e cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas (LC-MS).^{16,34,70,19,115-117}

Em linhas gerais, a análise de fármacos compreende basicamente as etapas de extração e pré-concentração do analito, eliminação de interferentes, separação, detecção e quantificação.¹¹⁸

A seleção de qual técnica cromatográfica melhor se adapta é feita com base nas propriedades do poluente de interesse, observando volatilidade e semivolatilidade, polaridade, hidro e lipossolubilidade, conforme a Figura 3.

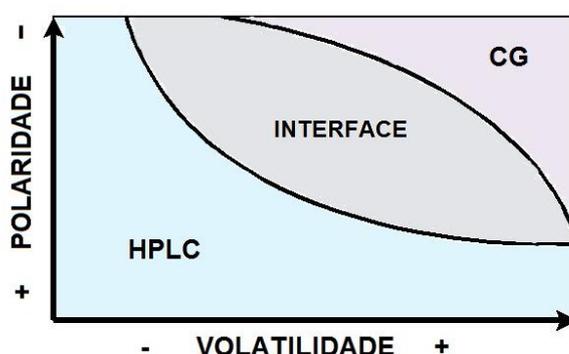


Figura 3. Aplicação da HPLC e GC para determinação de poluentes orgânicos emergentes baseados em suas propriedades físico-químicas (Adaptado da Ref. 119)

As separações por cromatografia gasosa podem utilizar detectores universais ou outros de maior sensibilidade e seletividade. A detecção utilizando espectrômetro de massas e ionização por impacto de elétrons tornou-se a mais empregada, devido aos excelentes limites de detecção e às possibilidades de utilização de softwares de tratamento de dados com bibliotecas contendo milhares de espectros de massas para confirmação das estruturas dos compostos analisados.^{78, 119}

As técnicas baseadas na cromatografia líquida de alta resolução são mais adequadas para uma variedade de compostos orgânicos que apresentam polaridade mais alta e volatilidade mais baixa ou ainda elevada instabilidade térmica.^{38,120-122}

As técnicas cromatográficas de separação possuem um vasto campo de aplicações dentro da química analítica e da ciência ambiental, sendo utilizadas como uma ferramenta eficiente e precisa para os mais variados estudos envolvendo os poluentes emergentes.

Especificamente para drogas antidepressivas em organismos e ambientes aquáticos, alguns métodos fundamentados nas separações cromatográficas e diferentes acoplamentos têm sido reportados com satisfatoriedade.^{71,80,87,107}

A Tabela 3 apresenta um breve levantamento da aplicação de técnicas cromatográficas na detecção e quantificação de medicamentos antidepressivos em matrizes ambientais.

Tabela 3. Análise cromatográfica de antidepressivos em matrizes ambientais

Fármacos	Matriz	Técnica	Limites
Venlafaxina, paroxetina, citalopram, fluoxetina, sertralina e amitriptilina	Tecidos de peixes ^a e águas residuárias.	LC-MS/MS	LD: 0,01 ng g ⁻¹ . ⁷⁰
Venlafaxina, paroxetina, citalopram, fluoxetina, norfluoxetina, fluvoxamina, duloxetina e bupropiona.	Água, sedimento ^b e tecido cerebral ^a em peixes.	LC-MS/MS	LQ: 0,25 a 2,50 ng L ⁻¹ LD: 0,02 a 0,07 ng L ⁻¹ . ⁷¹
Norafluoxetina	Esgotos e biossólidos ^a .	HPLC-MS CG-MS	LD: 0,1 ng L ⁻¹ . ⁷⁸
Venlafaxina e paroxetina	Águas fluviais e esgotos.	UHPLC-MS/MS	LD: 0,038 ng L ⁻¹ LD: 0,004 ng L ⁻¹ . ¹²³
Citalopram	Água de abastecimento tratada.	LC-MS/MS	- ¹²⁴
Fluoxetina e Norafluoxetina	Água de aquário e tecidos de peixes ^a .	HPLC-MS	LD: 0,0025 ng L ⁻¹ LD: 0,1 ng L ⁻¹ . ⁹³
Venlafaxina, Trazodone, Citalopram, Paroxetina e Fluoxetina	Águas fluviais, esgoto in natura e pós-tratamento.	UPLC-MS/MS	LD: 0,001 ng L ⁻¹ . ¹⁰⁸
Amitriptilina, Clomipramina, Citalopram, Fluoxetina, Paroxetina e Venlafaxina	Águas fluviais e de abastecimento.	HPLC-MS	LD: 0,001 ng L ⁻¹ . ^{26, 125}
Fluoxetina	Águas de rios e lagos.	CG-MS	- ¹²⁶
Venlafaxina e Fluoxetina	Água e Esgoto.	HPLC-QTOF	LD: 2,2 ng L ⁻¹ LD: 0,8 ng L ⁻¹ . ¹²⁷
Sertralina, Citalopram Venlafaxina, Olanzapina,	Águas fluviais, esgotos, reservatórios e água marinha.	UPLC-MS/MS	LD: 0,001 a 0,013 ng L ⁻¹ . ¹²⁸

Trazodone, Fluoxetina, Norfluoxetina e Paroxetina			
Fluoxetina, sertralina e metabolitos	Músculo, fígado e cérebro de peixes ^a .	GC-MS	LD: 0,01 ng g ⁻¹ . ⁸⁷
Norfluoxetina	Água de abastecimento.	LC-MS/MS	LD: 0,5 ng L ⁻¹ . ²⁴
Fluvoxamina, Citalopram, Fluoxetina	Estação de tratamento de esgotos.	SPE-HPLC-MS	LD: 0,12 a 0,16 ng L ⁻¹ . ¹²⁹
Fluoxetina, Sertralina, Venlafaxina, Citalopram, Paroxetina, Duloxetina, Norfluoxetina, Norsertralina e norvenlafaxina	Biossólidos e solos agrícolas ^b	LC-MS/MS	LD: 0,36 a 8,0 ng g ⁻¹ LQ: 1,2 a 27 ng g ⁻¹ . ¹³³

^a base úmida. ^b base seca.

Dados recentes, envolvendo fármacos antidepressivos no meio ambiente, apresentam o uso predominante das cromatografias líquidas e gasosas, principalmente para análise de amostras ambientais aquosas. Podemos encontrar também vários estudos destes fármacos em matrizes provenientes de solos, sedimentos, lodos biológicos de ETES, bem como tecidos de organismos aquáticos. Os detectores que empregam espectrometria de massas são os mais usados, devido à possibilidade de detectar baixos níveis de concentração o que é essencial para a determinação de poluentes emergentes em amostras ambientais. Apresentam ainda a vantagem de operação como detector seletivo e/ou universal possibilitando a identificação inequívoca e, portanto, a confirmação estrutural dos poluentes, principalmente quando usados em configurações em série (MS/MS).

5. Considerações finais

Os possíveis impactos ambientais que podem ser causados pela ação dos antidepressivos ainda são pouco conhecidos e discutidos na literatura, mas trazem preocupações e discussões que deverão ser esclarecidas a partir dos avanços no campo das pesquisas, envolvendo testes de ecotoxicidade tanto *in vitro* e *in vivo* para que sejam conhecidos os reais efeitos sobre a

biota. Em relação aos fármacos de outras categorias, estudos dessa natureza também são pouco explorados. Além disso, a complexidade matricial e o transporte no ambiente tornam incertas as projeções de efeitos e, juntamente com a insuficiência de informações, dificultam a implementação de mecanismos de controle dos órgãos reguladores.

Somado a isto, o desenvolvimento das técnicas analíticas é uma necessidade emergente para que a pesquisa se torne mais conclusiva, possibilitando a quantificação dessas substâncias em matrizes ambientais e biológicas em concentrações cada vez mais reduzidas, apoiando os estudos sobre os efeitos ecotoxicológicos.

A proposição de novas técnicas e a otimização de outras técnicas, como as cromatográficas, será um passo importante na determinação dos fármacos e demais poluentes emergentes.

Conclui-se que a problemática em torno dos poluentes emergentes, em especial os fármacos antidepressivos, assim como ocorre com os poluentes convencionais e prioritários, ainda necessita de maior intensificação nos estudos, focados em elucidar seu comportamento e ação ecotoxicológica, para propor métodos específicos de remoção, uma vez que se têm indícios da persistência dessas substâncias no ambiente aquático e sua passagem pelos sistemas de tratamento de esgotos,

tornando-se, portanto, disponíveis pelo consumo das águas de abastecimento urbano.

Referências Bibliográficas

- ¹ Martin, J.; Camacho-Munoz, D.; Santos, J. L.; Aparicio, I.; Alonso, E. Occurrence of pharmaceutical compounds in wastewater and sludge from wastewater treatment plants: removal and ecotoxicological impact of wastewater discharges and sludge disposal. *Journal of Hazardous Materials* **2012**, *239*, 40. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ² Rodil, R.; Quintana, J. B.; Concha-Grana, E.; Lopez-Mahia, P.; Muniategui-Lorenzo, S.; Prada-Rodriguez, D. Emerging pollutants in sewage, surface and drinking water in Galicia (NW Spain). *Chemosphere* **2012**, *86*, 1040. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³ Runnqvist, H.; Bak, S. A.; Hansen, M.; Styrisshave, B.; Halling-Sorensen, B.; Bjorklund, E. Determination of pharmaceuticals in environmental and biological matrices using pressurised liquid extraction—Are we developing sound extraction methods? *Journal of Chromatography A* **2010**, *1217*, 2447. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴ Touraud, E.; Roig, B.; Sumpter, J. P.; Coetsier, C. Drug residues and endocrine disruptors in drinking water: Risk for humans. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* **2011**, *214*, 437. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵ Vazquez-Roig, P.; Andreu, V.; Blasco, C.; Pico, Y. Risk assessment on the presence of pharmaceuticals in sediments, soils and waters of the Pego–Oliva Marshlands (Valencia, eastern Spain). *Science of The Total Environment* **2012**, *440*, 24. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶ Keith, L. H. Recent advances in the identification and analysis of organic pollutants in water. *Life Sciences* **1976**, *19*, 1631. [[CrossRef](#)]
- ⁷ Brown, 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. *Science of The Total Environment* **2006**, *366*, 772. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸ Carballa, M.; Omil, F.; Lema, J. M.; Llombart, M.; Garcia-Jares, C.; Rodriguez, I.; Gomez, M.; Ternes, T. Behavior of pharmaceuticals, cosmetics and hormones in a sewage treatment plant. *Water Research* **2004**, *38*, 2918. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁹ Gulkowska, A.; He, Y. H.; So, M. K.; Yeung, L. W. Y.; Leung, H. W.; Giesy, J. P.; Lam, P. K. S.; Martin, M.; Richardson, B. J. The occurrence of selected antibiotics in Hong Kong coastal waters. *Marine Pollution Bulletin* **2007**, *54*, 1287. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁰ Kümmerer, K. Drugs in the environment: emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources – a review. *Chemosphere* **2001**, *45*, 957. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹¹ Xu, W. H.; Zhang, G.; Li, X. D.; Zou, S. C.; Li, P.; Hu, Z. H.; Li, J. Occurrence and elimination of antibiotics at four sewage treatment plants in the Pearl River Delta (PRD), South China. *Water Research* **2007**, *41*, 4526. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹² Hansen, D. G.; Rosholm, J. U.; Gichangi, A.; Vach, W. Increased use of antidepressants at the end of life: population-based study among people aged 65 years and above. *Age Ageing* **2007**, *36*, 449. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹³ Kuster, M.; de Alda, M. J.; Hernando, M. D.; Petrovic, M.; Martin-Alonso, J.; Barcelo, D. Analysis and occurrence of pharmaceuticals, estrogens, progestogens and polar pesticides in sewage treatment plant effluents, river water and drinking water in the Llobregat river basin (Barcelona, Spain). *Journal of Hydrology* **2008**, *358*, 112. [[CrossRef](#)]
- ¹⁴ Kuster, M.; Lopez De Alda, M.; Barcelo, D. Liquid chromatography–tandem mass spectrometric analysis and regulatory issues of polar pesticides in natural and treated waters. *Journal of Chromatography A* **2009**, *1216*, 520. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁵ Sacher, F.; Lang, F. T.; Brauch, H. J.; Blankenhorn, I. Pharmaceuticals in

- groundwaters: Analytical methods and results of a monitoring program in Baden-Württemberg, Germany. *Journal of Chromatography A* **2001**, *938*, 199. [[CrossRef](#)]
- ¹⁶ Koplín, D. W.; Furlong, E. T.; Meyer, M. T.; Thurman, E. M.; Zaugg, S. D.; Barber, L. B.; Buxton, H. T. Response to Comment on "Pharmaceuticals, Hormones, and Other Organic Wastewater Contaminants in U.S. Streams, 1999–2000: A National Reconnaissance". *Environmental Science & Technology* **2002**, *36*, 4004. [[CrossRef](#)]
- ¹⁷ Bruce, G. M.; Pleus, R. C.; Snyder, S. A. Toxicological Relevance of Pharmaceuticals in Drinking Water. *Environmental Science & Technology* **2010**, *44*, 5619. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁸ Filizola, H. F.; Ferracini, V.L.; Sans, L. M. A.; Gomes, M. A. F.; Ferreira, C. J. A. Monitoramento e avaliação do risco de contaminação por pesticidas em água superficial e subterrânea na região de Guaíra. *Pesquisa Agropecuária Brasileira* **2002**, *37*, 659. [[CrossRef](#)]
- ¹⁹ Cavalcante, R. M.; Lima, D. M.; Fernandes, G. M.; Duavi, W. C. Relation factor: A new strategy for quality control in the determination of pesticides in environmental aqueous matrices. *Talanta* **2012**, *93*, 212. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁰ Lazartigues, A.; Fratta, C.; Baudot, R.; Wiest, L.; Feidt, C.; Thomas, M.; Cren-Olive, C. Multiresidue method for the determination of 13 pesticides in three environmental matrices: water, sediments and fish muscle. *Talanta* **2011**, *85*, 1500. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²¹ Yang, D.; Qi, S. H.; Zhang, J. Q.; Wu, C. X.; Xing, X. L. Organochlorine pesticides in soil, water and sediment along the Jinjiang River mainstream to Quanzhou Bay, southeast China. *Ecotoxicology and Environmental Safety* **2013**, *89*, 59. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²² Nomen, R.; Sempere, J.; Chavez, F.; de Lopez, N. A.; Rovira, M. D. Measurement of pollution levels of organochlorine and organophosphorus pesticides in water, soil, sediment, and shrimp to identify possible impacts on shrimp production at Jiquilisco Bay. *Environmental Science and Pollution Research* **2012**, *19*, 3547. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²³ Fram, M. S.; Belitz, K. Occurrence and concentrations of pharmaceutical compounds in groundwater used for public drinking-water supply in California. *Science of The Total Environment* **2011**, *409*, 3409. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁴ Benotti, M. J.; Snyder, S. A. Pharmaceuticals and Endocrine Disrupting Compounds: Implications for Ground Water Replenishment with Recycled Water. *Ground Water* **2009**, *47*, 499. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁵ Phillips, P. J.; Smith, S. G.; Kolpin, D. W.; Zaugg, S. D.; Buxton, H. T.; Furlong, E. T.; Esposito, K.; Stinson, B. Pharmaceutical Formulation Facilities as Sources of Opioids and Other Pharmaceuticals to Wastewater Treatment Plant Effluents. *Environmental Science Technology* **2010**, *44*, 4910. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁶ Valcarcel, Y.; Alonso, S. G.; Rodriguez-Gil, J. L.; Maroto, R. R.; Gil, A.; Catala, M. Analysis of the presence of cardiovascular and analgesic/anti-inflammatory/antipyretic pharmaceuticals in river- and drinking-water of the Madrid Region in Spain. *Chemosphere* **2011**, *82*, 1062. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁷ Lapworth, D. J.; Baran, N.; Stuart, M. E.; Ward, R. S. Emerging organic contaminants in groundwater: A review of sources, fate and occurrence. *Environmental Pollution* **2012**, *163*, 287. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁸ Jurado, A.; Vazquez-Sune, E.; Carrera, J.; de Alda, M. L.; Pujades, E.; Barcelo, D. Emerging organic contaminants in groundwater in Spain: A review of sources, recent occurrence and fate in a European context. *Science of The Total Environment* **2012**, *440*, 82. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁹ Jelic, A.; Gros, M.; Ginebreda, A.; Cespedes-Sanchez, R.; Ventura, F.; Petrovic, M.; Barcelo, D. Occurrence, partition and removal of pharmaceuticals in sewage water and sludge during wastewater treatment. *Water Research* **2011**, *45*, 1165. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁰ Michael, I.; Rizzo, L.; McArdell, C. S.; Manaia, C. M.; Merlin, C.; Schwartz, T.; Dagot, C.; Fatta-Kassinos, D. Urban wastewater treatment plants as hotspots for the release of antibiotics in the environment: A review. *Water Research* **2013**, *47*, 957.

[CrossRef] [PubMed]

- ³¹ Verlicchi, P.; Al Aukidy, M.; Zambello, E. Urban wastewater treatment plants as hotspots for the release of antibiotics in the environment: A review. *Science of The Total Environment* **2012**, *429*, 123. [CrossRef] [PubMed]
- ³² Fang, T. H.; Nan, F. H.; Chin, T. S.; Feng, H. M. The occurrence and distribution of pharmaceutical compounds in the effluents of a major sewage treatment plant in Northern Taiwan and the receiving coastal waters. *Marine Pollution Bulletin* **2012**, *64*, 1435. [CrossRef] [PubMed]
- ³³ Behera, S. K.; Kim, H. W.; Oh, J. E.; Park, H. S. Occurrence and removal of antibiotics, hormones and several other pharmaceuticals in wastewater treatment plants of the largest industrial city of Korea. *Science of The Total Environment* **2011**, *409*, 4351. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁴ Devier, M. H.; Le Menach, K.; Viglino, L.; Di Gioia, L.; Lachassagne, P.; Budzinski, H. Ultra-trace analysis of hormones, pharmaceutical substances, alkylphenols and phthalates in two French natural mineral waters. *Science of The Total Environment* **2013**, *443*, 621. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁵ 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. *Science of The Total Environment* **1999**, *225*, 135. [CrossRef]
- ³⁶ Brozinski, J. M.; Lahti, M.; Meierjohann, A.; Oikari, A.; Kronberg, L. The Anti-Inflammatory Drugs Diclofenac, Naproxen and Ibuprofen are found in the Bile of Wild Fish Caught Downstream of a Wastewater Treatment Plant. *Environmental Science Technology* **2013**, *47*, 342. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁷ Thomas, K. V.; Hilton, M. J. The occurrence of selected human pharmaceutical compounds in UK estuaries. *Marine Pollution Bulletin* **2004**, *49*, 436. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁸ Wang, C. A.; Shi, H. L.; Adams, C. D.; Gamagedara, S.; Stayton, I.; Timmons, T.; Ma, Y. F. Reactions of tetracycline antibiotics with chlorine dioxide and free chlorine. *Water Research* **2011**, *45*, 1818. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁹ da Silva, B. F.; Jelic, A.; Lopez-Serna, R.; Mozeto, A. A.; Petrovic, M.; Barcelo, D. Occurrence and distribution of pharmaceuticals in surface water, suspended solids and sediments of the Ebro river basin, Spain. *Chemosphere* **2011**, *85*, 1331. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴⁰ Brausch, J. M.; Rand, G. M. A review of personal care products in the aquatic environment: Environmental concentrations and toxicity. *Chemosphere* **2011**, *82*, 1518. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴¹ Gouin, T.; van Egmond, R.; Price, O. R.; Hodges, J. E. N. Prioritising chemicals used in personal care products in China for environmental risk assessment: Application of the RAIDAR model. *Environmental Pollution* **2012**, *165*, 208. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴² Hedgespeth, M. L.; Sapozhnikova, Y.; Pennington, P.; Clum, A.; Fairey, A.; Wirth, E. Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in treated wastewater discharges into Charleston Harbor, South Carolina. *Science of The Total Environment* **2012**, *437*, 1. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴³ Yu, Y.; Wu, L. S.; Chang, A. C. Seasonal variation of endocrine disrupting compounds, pharmaceuticals and personal care products in wastewater treatment plants. *Science of The Total Environment* **2013**, *442*, 310. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴⁴ Kumar, A.; Xagorarakis, I. Pharmaceuticals, personal care products and endocrine-disrupting chemicals in U.S. surface and finished drinking waters: A proposed ranking system. *Science of The Total Environment* **2010**, *408*, 5972. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴⁵ Wolz, J.; Grosshans, K.; Streck, G.; Schulze, T.; Rastall, A.; Erdinger, L.; Brack, W.; Fleig, M.; Kuhlers, D.; Braunbeck, T.; Hollert, H. Estrogen receptor mediated activity in bankside groundwater, with flood suspended particulate matter and floodplain soil – An approach combining tracer substance, bioassay and target analysis. *Chemosphere* **2011**, *85*, 717. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴⁶ Grover, D. P.; Zhou, J. L.; Frickers, P. E.; Readman, J. W. Improved removal of estrogenic and pharmaceutical compounds in

- sewage effluent by full scale granular activated carbon: Impact on receiving river water. *Journal of Hazardous Materials* **2011**, *185*, 1005. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴⁷ Huerta-Fontela, M.; Galceran, M. T.; Ventura, F. Occurrence and removal of pharmaceuticals and hormones through drinking water treatment. *Water Research* **2011**, *45*, 1432. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴⁸ Vulliet, E.; Cren-Olive, C.; Grenier-Loustalot, M. F. Occurrence of pharmaceuticals and hormones in drinking water treated from surface waters. *Environmental Chemistry Letters* **2011**, *9*, 103. [CrossRef]
- ⁴⁹ Kleywegt, S.; Pileggi, V.; Yang, P.; Hao, C. Y.; Zhao, X. M.; Rocks, C.; Thach, S.; Cheung, P.; Whitehead, B. Pharmaceuticals, hormones and bisphenol A in untreated source and finished drinking water in Ontario, Canada — Occurrence and treatment efficiency. *Science of The Total Environment* **2011**, *409*, 1481. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵⁰ Zheng, W.; Li, X. L.; Yates, S. R.; Bradford, S.A. Anaerobic Transformation Kinetics and Mechanism of Steroid Estrogenic Hormones in Dairy Lagoon Water. *Environmental Science & Technology* **2012**, *46*, 5471. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵¹ de Graaff, M. S.; Vieno, N. M.; Kujawa-Roeleveld, K.; Zeeman, G.; Temmink, H.; Buisman, C. J. N. Fate of hormones and pharmaceuticals during combined anaerobic treatment and nitrogen removal by partial nitrification-anammox in vacuum collected black water. *Water Research* **2011**, *45*, 375. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵² Aupartova, J.; Mahugo-Santana, C.; Sosa-Ferrera, Z.; Santana-Rodriguez, J. J.; Novakova, L.; Solich, P. Determination of steroid hormones in biological and environmental samples using green microextraction techniques: An overview. *Analytica Chimica Acta* **2011**, *704*, 33. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵³ Bound, J. P.; Kitsou, K.; Voulvoulis, N. Household disposal of pharmaceuticals and perception of risk to the environment. *Environmental Toxicology and Pharmacology* **2006**, *21*, 301. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵⁴ Bila, D. M.; Dezotti, M. Pharmaceutical drugs in the environment. *Química Nova* **2003**, *26*, 523. [CrossRef]
- ⁵⁵ Le-Minh, N.; Khan, S. J.; Drewes, J. E.; Stuetz, R. M. Fate of antibiotics during municipal water recycling treatment processes. *Water Research* **2010**, *44*, 4295. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵⁶ Ziyilan, A.; Ince, N. H. The occurrence and fate of anti-inflammatory and analgesic pharmaceuticals in sewage and fresh water: Treatability by conventional and non-conventional processes. *Journal of Hazardous Materials* **2011**, *187*, 24. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵⁷ Comoretto, L.; Chiron, S. Comparing pharmaceutical and pesticide loads into a small Mediterranean river. *Science of The Total Environment* **2005**, *349*, 201. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵⁸ Sorensen, B. H.; Nielsen, S. N.; Lanzky, P. F.; Ingerslev, F.; Lutzhoft, H. C. H.; Jorgensen, S. E. Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment- A review. *Chemosphere* **1998**, *36*, 357. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵⁹ Heberer, T. Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data. *Toxicology Letters* **2002**, *131*, 5. [CrossRef] [PubMed]
- ⁶⁰ Gil, E. D. S.; Mathias, R. O. Classificação e riscos associados aos resíduos químicos – farmacêuticos. *Revista Eletrônica de Farmácia* **2005**, *2*, 87. [Link]
- ⁶¹ Jorgensen, S.E.; Halling-Sorensen, B. Drugs in the environment. *Chemosphere* **2000**, *40*, 691. [CrossRef] [PubMed]
- ⁶² Kemper, N. Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial environment. *Ecological Indicators* **2008**, *8*, 1. [CrossRef]
- ⁶³ Mandal, B. K.; Suzuki, K.T. Arsenic round the world: a review. *Talanta* **2002**, *58*, 201. [CrossRef] [PubMed]
- ⁶⁴ Schroder, H. F.; Tambosi, J. L.; Sena, R. F.; Moreira, R. F.; Jose, H. J.; Pinnekamp, J. The removal and degradation of pharmaceutical compounds during membrane bioreactor treatment. *Water Science & Technology* **2012**, *65*, 833. [CrossRef] [PubMed]
- ⁶⁵ Lopez-Munoz, F.; Alamo, C. Monoaminergic Neurotransmission: The History of the Discovery of Antidepressants

- from 1950s Until Today. *Current Pharmaceutical Design* **2009**, *15*, 1563. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁶ Devane, C. L. Metabolism and Pharmacokinetics of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Cellular and Molecular Neurobiology* **1999**, *19*, 443. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁷ Silva, L. J.; Lino, C. M.; Meisel, L. M.; Pena, A. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) in the aquatic environment: An ecopharmacovigilance approach. *Science of The Total Environment* **2012**, *437*, 185. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁸ Graeff, F.; Guimarães, F. S. *Fundamentos da Psicofarmacologia*, São Paulo: Atheneu, 2001.
- ⁶⁹ Calisto, V.; Esteves, V. I. Psychiatric pharmaceuticals in the environment. *Chemosphere* **2009**, *77*, 1257. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷⁰ Lajeunesse, A.; Gagnon, C.; Gagne, F.; Louis, S.; Cejka, P.; Sauve, S. Distribution of antidepressants and their metabolites in brook trout exposed to municipal wastewaters before and after ozone treatment – Evidence of biological effects. *Chemosphere* **2011**, *83*, 564. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷¹ Schultz, M. M.; Furlong, E. T.; Kolpin, D. W.; Werner, S. L.; Schoenfuss, H. L.; Barber, L. B.; Blazer, V. S.; Norris, D. O.; Vajda, A. M. Antidepressant Pharmaceuticals in Two U.S. Effluent-Impacted Streams: Occurrence and Fate in Water and Sediment, and Selective Uptake in Fish Neural Tissue. *Environmental Science & Technology* **2010**, *44*, 1918. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷² Moreno, R. A.; Moreno, D. H.; Soares, M. B. de S. *Psicofarmacologia de antidepressivos*. *Revista Brasileira de Psiquiatria* **1999**, *21*, 24. [[CrossRef](#)]
- ⁷³ Stahl, S. M. Basic psychopharmacology of antidepressants, part 1: Antidepressants have seven distinct mechanisms of action. *Journal of Clinical Psychiatry* **1998**, *59*, 5. [[PubMed](#)]
- ⁷⁴ Bechlibnyk-Butler, K. Z.; Jeffries, J. J. *Clinical handbook of psychotropic drugs*, 9th ed., Seattle: Hogrefe & Huber Publishers, 1999.
- ⁷⁵ Brooks, B. W.; Turner, P. K.; Stanley, J. K.; Weston, J. J.; Glidewell, E. A.; Foran, C. M.; Slattery, M.; La Point, T. W.; Huggett, D. B. Waterborne and sediment toxicity of fluoxetine to select organism. *Chemosphere* **2003**, *52*, 135. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷⁶ Zorita, S.; Martensson, L.; Mathiasson, L. Hollow-fibre supported liquid membrane extraction for determination of fluoxetine and norfluoxetine concentration at ultra trace level in sewage samples. *Journal of Separation Science* **2007**, *305*, 2513. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷⁷ Vasskog, T.; Anderssen, T.; Pedersen-Bjergaard, S.; Kallenborn, R.; Jensen, E. Occurrence of selective serotonin reuptake inhibitors in sewage and receiving waters at Spitsbergen and in Norway. *Journal of Chromatography A* **2008**, *1185*, 194. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷⁸ Buchberger, W. W. Novel analytical procedures for screening of drug residues in water, waste water, sediment and sludge. *Analytica Chimica Acta* **2007**, *593*, 129. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷⁹ Lajeunesse, A.; Gagnon, C.; Sauve, S. Determination of Basic Antidepressants and Their N-Desmethyl Metabolites in Raw Sewage and Wastewater Using Solid-Phase Extraction and Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry. *Analytical Chemistry* **2008**, *80*, 5325. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸⁰ Metcalfe, C. D.; Chu, S. G.; Judt, C.; Li, H. X.; Oakes, K. D.; Servos, M. R.; Andrews, D. M. Antidepressants and their metabolites in municipal wastewater, and downstream exposure in an urban watershed. *Environmental Toxicology and Chemistry* **2010**, *29*, 79. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸¹ Schultz, M. M.; Furlong, E. T. Trace Analysis of Antidepressant Pharmaceuticals and Their Select Degradates in Aquatic Matrixes by LC/ESI/MS/MS. *Analytical Chemistry* **2008**, *80*, 1756. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸² Gonzalez Alonso, S.; Catala, M.; Maroto, R. R.; Gil, J. L.; de Miguel, A. G.; Valcarcel, Y. Pollution by psychoactive pharmaceuticals in the Rivers of Madrid metropolitan area

- (Spain). *Environment International* **2010**, *36*, 195. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸³ Carballa, M.; Omil, F.; Lema, J. M. Comparison of predicted and measured concentrations of selected pharmaceuticals, fragrances and hormones in Spanish sewage. *Chemosphere* **2008**, *72*, 1118. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸⁴ Lamas, J. P.; Salgado-Petinal, C.; Garcia-Jares, C.; Llompарт, M.; Cela, R.; Gomez, M. Solid-phase microextraction–gas chromatography–mass spectrometry for the analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in environmental water. *Journal of Chromatography A* **2004**, *1046*, 241. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸⁵ Gros, M.; Petrovic, M.; Barcelo, D. Wastewater treatment plants as a pathway for aquatic contamination by pharmaceuticals in the Ebro river basin (Northeast Spain). *Environmental Toxicology and Chemistry* **2007**, *26*, 1553. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸⁶ Gottschall, N.; Topp, E.; Metcalfe, C.; Edwards, M.; Payne, M.; Kleywegt, S.; Russell, P.; Lapen, D. R. Pharmaceutical and personal care products in groundwater, subsurface drainage, soil, and wheat grain, following a high single application of municipal biosolids to a field. *Chemosphere* **2012**, *87*, 194. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸⁷ Brooks, B. W.; Chambliss, C. K.; Stanley, J. K.; Ramirez, A.; Banks, K. E.; Johnson, R. D.; Lewis, R. J. Determination of select antidepressants in fish from an effluent-dominated stream. *Environmental Toxicology and Chemistry* **2005**, *24*, 464. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸⁸ Snyder, S. A. Occurrence, Treatment, and Toxicological Relevance of EDCs and Pharmaceuticals in Water. *Ozone: Science & Engineering: The Journal of the International Ozone Association* **2008**, *30*, 65. [[CrossRef](#)]
- ⁸⁹ Fick, J.; Soderstrom, H.; Lindberg, R. H.; Phan, C.; Tysklynd, M.; Larsson, D. G. Contamination of surface, ground, and drinking water from pharmaceutical production. *Environmental Toxicology and Chemistry* **2009**, *28*, 2522. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁹⁰ Pery, A. R. R.; Gust, M.; Vollat, B.; Mons, R.; Ramil, M.; Fink, G.; Ternes, T.; Garric, J. Fluoxetine effects assessment on the life cycle of aquatic invertebrates. *Chemosphere* **2008**, *73*, 300. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁹¹ Connors, D. E.; Rogers, E. D.; Armbrust, K. L.; Kwon, J. W.; Black, M. C. Growth and development of tadpoles (*Xenopus laevis*) exposed to selective serotonin reuptake inhibitors, fluoxetine and sertraline, throughout metamorphosis. *Environmental Toxicology and Chemistry* **2009**, *28*, 2671. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁹² Flaherty, C. M.; Dodson, S. I. Effects of pharmaceuticals on *Daphnia* survival, growth, and reproduction. *Chemosphere* **2005**, *61*, 200. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁹³ Paterson, G.; Metcalfe, C. D. Uptake and depuration of the anti-depressant fluoxetine by the Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *Chemosphere* **2008**, *74*, 125. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁹⁴ Stanley, J. K.; Ramirez, A. J.; Chambliss, C. K.; Brooks, B. W. Enantiospecific sublethal effects of the antidepressant fluoxetine to a model aquatic vertebrate and invertebrate. *Chemosphere* **2007**, *69*, 9. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁹⁵ Knopper, M. Fish on Drugs: The Mellowing of Minnows and Other Consequences of Antidepressants in the Water. *The Environmental Magazine* **2010**, *21*, 12. [[Link](#)]
- ⁹⁶ Guler, Y.; Ford, A. T. Anti-depressants make amphipods see the light. *Aquatic Toxicology* **2010**, *99*, 397. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁹⁷ Fong, P. P.; Molnar, N. Antidepressants cause foot detachment from substrate in five species of marine snail. *Marine Environmental Research* **2013**, *84*, 24. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁹⁸ Gelsleichter, J.; Szabo, N. J. Uptake of human pharmaceuticals in bull sharks (*Carcharhinus leucas*) inhabiting a wastewater-impacted river. *Science of The Total Environment* **2013**, *456*, 196. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁹⁹ Thomas, M. A.; Klaper, R. D. Anti-Neoplastic Activity of Two Flavone Isomers Derived from *Gnaphalium elegans* and *Achyrocline bogotensis*. *Plos One* **2012**, *7*, 32917. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁰⁰ Gust, M.; Buronfosse, T.; Andre, C.; Mons,

- R.; Gagne, F.; Garric, J. Is exposure temperature a confounding factor for the assessment of reproductive parameters of New Zealand mudsnails *Potamopyrgus antipodarum* (Gray)? *Aquatic Toxicology* **2011**, *101*, 396. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁰¹ Gust, M.; Buronfosse, T.; Geffard, O.; Mons, R.; Queau, H.; Mouthon, J.; Garric, J. In situ biomonitoring of freshwater quality using the New Zealand mudsnail *Potamopyrgus antipodarum* (Gray) exposed to waste water treatment plant (WWTP) effluent discharges. *Water Research* **2010**, *44*, 4517. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁰² Gust, M.; Vulliet, E.; Giroud, B.; Garnier, F.; Couturier, S.; Garric, J.; Buronfosse, T. Development, validation and comparison of LC–MS/MS and RIA methods for quantification of vertebrates-like sex-steroids in prosobranch molluscs. *Journal of Chromatography B* **2010**, *878*, 1487. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁰³ Gust, M.; Garric, J.; Giamberini, L.; Mons, R.; Abbaci, K.; Garnier, F.; Buronfosse, T. Sensitivity of New Zealand mudsnail *Potamopyrgus antipodarum* (Gray) to a specific aromatase inhibitor. *Chemosphere*. **2010**, *79*, 47. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁰⁴ Morando, M. B.; Medeiros, L. R.; McDonald, M. D. Fluoxetine treatment affects nitrogen waste excretion and osmoregulation in a marine teleost fish. *Aquatic Toxicology* **2009**, *93*, 253. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁰⁵ Valenti, T. W.; Gould, G. G.; Berninger, J. P.; Connors, K. A.; Keele, N. B.; Prosser, K. N.; Brooks, B. W. Human Therapeutic Plasma Levels of the Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) Sertraline Decrease Serotonin Reuptake Transporter Binding and Shelter-Seeking Behavior in Adult Male Fathead Minnows. *Environmental Science & Technology* **2012**, *46*, 2427. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁰⁶ Wang, J.; Gardinali, P. R. Analysis of selected pharmaceuticals in fish and the fresh water bodies directly affected by reclaimed water using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* **2012**, *404*, 2711. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁰⁷ Chu, S.; Metcalfe, C. D. Analysis of paroxetine, fluoxetine and norfluoxetine in fish tissues using pressurized liquid extraction, mixed mode solid phase extraction cleanup and liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A* **2007**, *1163*, 112. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁰⁸ Demeestere, K.; Petrovic, M.; Gros, M.; Dewulf, J.; Van Langenhove, H.; Barcelo, D. Trace analysis of antidepressants in environmental waters by molecularly imprinted polymer-based solid-phase extraction followed by ultra-performance liquid chromatography coupled to triple quadrupole mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* **2010**, *396*, 825. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁰⁹ Mompelat, S.; Le Bot, B.; Thomas, O. Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water. *Environment International* **2009**, *35*, 803. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹¹⁰ Santos, L. H.; Araujo, A. N.; Fachini, A.; Pena, A.; Delerue-Matos, C.; Montenegro, M. C. Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. *Journal of Hazardous Materials* **2010**, *175*, 45. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹¹¹ Daughton, C. G.; Ruhoy, I. S. Green pharmacy and pharmEcovigilance: prescribing and the planet. *Expert Review of Clinical Pharmacology* **2011**, *4*, 211. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹¹² Locatelli, M. A.; Sodre, F. F.; Jardim, W. F. Determination of Antibiotics in Brazilian Surface Waters Using Liquid Chromatography–Electrospray Tandem Mass Spectrometry. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* **2011**, *60*, 385. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹¹³ Hao, C.; Clement, R.; Yang, P. Liquid chromatography–tandem mass spectrometry of bioactive pharmaceutical compounds in the aquatic environment—a decade’s activities. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* **2007**, *387*, 1247. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹¹⁴ Radjenovic, J.; Jelic, A.; Petrovic, M.;

- Barcelo, D. Determination of pharmaceuticals in sewage sludge by pressurized liquid extraction (PLE) coupled to liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). *Analytical and Bioanalytical Chemistry* **2009**, 393, 1685. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹¹⁵ Alizadeh, R.; Najafi, N. M.; Poursani, E. M. Arrays of SnO₂ nanorods as novel solid phase microextraction for trace analysis of antidepressant drugs in body fluids. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **2012**, 70, 492. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹¹⁶ Ito, R.; Ushiro, M.; Takahashi, Y.; Saito, K.; Ookubo, T.; Iwasaki, Y.; Nakazawa, H. Improvement and validation the method using dispersive liquid-liquid microextraction with in situ derivatization followed by gas chromatography-mass spectrometry for determination of tricyclic antidepressants in human urine samples. *Journal of Chromatography B* **2011**, 879, 3714. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹¹⁷ Martinez Bueno, M. J.; Ulaszewska, M. M.; Gomez, M. J.; Hernando, M. D.; Fernandez-Alba, A. R. Simultaneous measurement in mass and mass/mass mode for accurate qualitative and quantitative screening analysis of pharmaceuticals in river water. *Journal of Chromatography A* **2012**, 1256, 80. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹¹⁸ Hennion, M. C. Solid-phase extraction: method development, sorbents, and coupling with liquid chromatography. *Journal of Chromatography A* **1999**, 856, 3. [[CrossRef](#)]
- ¹¹⁹ Giger, W. Hydrophilic and amphiphilic water pollutants: using advanced analytical methods for classic and emerging contaminants. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* **2009**, 393, 37. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹²⁰ Broecker, S.; Herre, S.; Pragst, F. General unknown screening in hair by liquid chromatography-hybrid quadrupole time-of-flight mass spectrometry (LC-QTOF-MS). *Forensic Science International* **2012**, 218, 68. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹²¹ Kuster, M.; Lopez de Alda, M.; Barcelo, D. Liquid chromatography-tandem mass spectrometric analysis and regulatory issues of polar pesticides in natural and treated waters. *Journal of Chromatography A* **2009**, 1216, 520. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹²² Wozniakiewicz, M.; Wietecha-Posluszny, R.; Garbacik, A.; Koscielniak, P. Microwave-assisted extraction of tricyclic antidepressants from human serum followed by high performance liquid chromatography determination. *Journal of Chromatography A* **2008**, 1190, 52. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹²³ Gracia-Lor, E.; Sancho, J. V.; Hernandez, F. Multi-class determination of around 50 pharmaceuticals, including 26 antibiotics, in environmental and wastewater samples by ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A* **2011**, 1218, 2264. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹²⁴ Horsing, M.; Kosjek, T.; Andersen, H. R.; Heath, E.; Ledin, A. Fate of citalopram during water treatment with O₃, ClO₂, UV and fenton oxidation. *Chemosphere* **2012**, 89, 129. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹²⁵ Valcarcel, Y.; Alonso, S. G.; Rodriguez-Gil, J. L.; Castano, A.; Montero, J. C.; Criado-Alvarez, J. J.; Miron, I. J.; Catala, M. Seasonal variation of pharmaceutically active compounds in surface (Tagus River) and tap water (Central Spain). *Environmental Science and Pollution Research* **2013**, 20, 1396. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹²⁶ 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. *Science of The Total Environment* **2003**, 311, 135. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹²⁷ Bagnall, J. P.; Evans, S.E.; Wort, M. T.; Lubben, A. T.; Kasprzyk-Hordern, B. Using chiral liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry for the analysis of pharmaceuticals and illicit drugs in surface and wastewater at the enantiomeric level. *Journal of Chromatography A* **2012**, 1249, 115. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹²⁸ Gros, M.; Rodriguez-Mozaz, S.; Barcelo, D. Fast and comprehensive multi-residue analysis of a broad range of human and veterinary pharmaceuticals and some of their metabolites in surface and treated waters by ultra-high-performance liquid chromatography coupled to quadrupole-

- linear ion trap tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A* **2012**, *1248*, 104. [CrossRef] [PubMed]
- ¹²⁹ Vasskog, T.; Berger, U.; Samuelsen, P. J.; Kallenborn, R.; Jensen, E. Selective serotonin reuptake inhibitors in sewage influents and effluents from Tromsø, Norway. *Journal of Chromatography A* **2006**, *1115*, 187. [CrossRef] [PubMed]
- ¹³⁰ Hazelton, P. D.; Du, B.; Haddad, S. P.; Fritts, A. K.; Chambliss, C. K.; Brooks, B. W.; Bringolf, R. B. Chronic fluoxetine exposure alters movement and burrowing in adult freshwater mussels. *Aquatic Toxicology* **2014**, *151*, 27. [CrossRef] [PubMed]
- ¹³¹ Vergeynst, L.; Haeck, H.; De Wispelaere, P.; Van Langenhove, H.; Demeestere, K. Multi-residue analysis of pharmaceuticals in wastewater by liquid chromatography-magnetic sector mass spectrometry: Method quality assessment and application in a Belgian case study. *Chemosphere* **2014**, *In Press, Corrected Proof*. [CrossRef] [PubMed]
- ¹³² Yanga, M., Qiu, W., Chena, J.; Zhana, J.; Pana, C.; Lei, X.; Wu, M. Growth inhibition and coordinated physiological regulation of zebrafish (*Danio rerio*) embryos upon sublethal exposure to antidepressant amitriptyline. *Aquatic Toxicology* **2014**, *151*, 68. [CrossRef] [PubMed]
- ¹³³ Niemi, L. M.; Stencel, K. A.; Murphy, M. J.; Schultz, M. M. Quantitative Determination of Antidepressants and Their Select Degradates by Liquid Chromatography/Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry in Biosolids Destined for Land Application. *Analytical Chemistry* **2013**, *85*, 7279. [CrossRef] [PubMed]
- ¹³⁴ Berreta, M.; Tavares, T. M.; Silva, S. M. T.; Pletsch, A. L. Occurrence of pharmaceutical and personal care products (PPCPs) in marine sediments in the Todos os Santos Bay and the north coast of Salvador, Bahia, Brazil. *Journal of Soils and Sediments* **2014**, *14*, 1278. [CrossRef]
- ¹³⁵ Kümmerer, K. *Pharmaceuticals in the Environment: Sources, Fate, Effects and Risks*. 3a. ed. Heidelberg: Springer. 2008.
- ¹³⁶ Pacher, P.; Kohegyi, E.; Kecskemeti, V.; Furst, S. Current Trends in the Development of New Antidepressants. *Current Medicinal Chemistry* **2001**, *8*, 89. [CrossRef] [PubMed]