

Contaminação das águas por resíduos de medicamentos: ênfase ao cloridrato de fluoxetina

Water contamination by drugs residues, with an emphasis in fluoxetine chloridrate

Sueli Ivone Borrely*

Suzete Maria L. Caminada**

Alexandre Nunes Ponezi***

Dymes Rafael dos Santos****

Vanessa H. Ogihara Silva*****

556

Resumo

Este trabalho teve como objetivo fazer um levantamento sucinto da presença de resíduos de medicamentos no ambiente aquático e em estações de tratamento de esgotos, bem como discutir a necessidade iminente de ações que possam auxiliar nesse tipo de contaminação ao reduzir as emissões, orientar o gerenciamento adequado de resíduos de farmácia e de descarte em domicílios. Além disso, foram apresentados resultados de ensaios ecotoxicológicos empregados na avaliação de efeitos da fluoxetina em *Vibrio fischeri* e em *H. azteca*, organismos aquáticos frequentemente expostos a contaminantes ambientais. Dos resultados obtidos, observou-se que a partir de 0,3 mg.l⁻¹ de cloridrato de fluoxetina ocorreu mortalidade em *H. azteca*, enquanto que a inibição de fotoluminescência em *Vibrio fischeri* foi obtida a partir de 30 mg.l⁻¹. Nesse último caso, os menores valores de CE₅₀ demonstraram toxicidade mais elevada nos ensaios com o produto genérico.

Palavras-chave: Água. Fluoxetina. Medicamentos.

Abstract

The objective of this paper was to review data on residues of medical products in aquatic environments and at wastewater treatment plants. Secondly the paper presents a discussion about the need for a good management of drugs residues and effluents generated by this sector. Bringing the evidences of environmental possible damages reported by ecotoxicity data on the effects of fluoxetine to *Vibrio fischeri* and *H. azteca*, aquatic organisms daily exposed to environmental contaminants. From the results we observed that 0.3 mg.l⁻¹ of fluoxetine hydrochloride induced lethality to *H. azteca* and 30 mg.l⁻¹ reduced the luminescence of *Vibrio fischeri*. This assay evidenced higher toxicity when we used the "generic" product.

Keywords: Water. Fluoxetine. Pharmaceutical Preparations.

* Doutora pelo Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. Tecnologista da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN). São Paulo-SP, Brasil. E-mail: sborrely@ipen.br

** Mestre pela UNICAMP – Departamento Saneamento Ambiental. Professora da Sociedade Educação e Cultura Ltda. Jaguariúna-SP, Brasil.

*** Doutor pela UNICAMP – Departamento Saneamento Ambiental. Pesquisador da Divisão de Microbiologia do Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas (CPQBA) da UNICAMP. Campinas-SP, Brasil.

**** Mestre pelo Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. Santos-SP, Brasil.

***** Engenheira Ambiental formada pela Universidade Estadual "Júlio de Mesquita Filho". Mestranda do Programa de Pós-graduação em Tecnologia Nuclear do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. São Paulo-SP, Brasil.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

INTRODUÇÃO

Os compostos químicos orgânicos utilizados na fabricação de produtos de uso diário também são conhecidos como “Poluentes Emergentes” e nem sempre são novas moléculas. Levando em consideração somente os produtos de higiene pessoal e os medicamentos disponíveis no mercado, devemos ponderar se existem riscos à saúde ambiental e à saúde do homem, principalmente considerando que os medicamentos são formulados muitas vezes com a finalidade de estimular uma resposta fisiológica do organismo e que os produtos de uso veterinário, desinfetantes em geral e os sabões e detergentes (surfactantes) também estão entre os produtos de higiene e em procedimentos relacionados aos serviços de saúde e são descartados nas águas.

Neste trabalho, foram discutidos exemplos da presença de resíduos de medicamentos nas águas, bem como dados ecotoxicológicos de alguns medicamentos. A cafeína (analgésico e antipirético) tem sido detectada em diferentes reservatórios do País¹, e produtos classificados como disruptores endócrinos também são alvo de pesquisa, tendo em vista os perigos que representam à saúde (podem interferir bloqueando a ação hormonal ou alterando os níveis de hormônios naturais)^{1,2,3,4}.

No Reservatório Billings, o diclofenaco, o ibuprofeno e a cafeína foram os principais medicamentos determinados em maiores concentrações¹.

Se considerarmos somente os contaminantes chamados de prioritários, segundo a proposição da diretiva 2000/06/CE, da Comunidade Europeia, tem-se os metais, pesticidas, ftalatos, os PCBs (hidrocarbonetos policíclicos aromáticos) e os disruptores endócrinos, entre outros tantos, sem considerar especificamente os fármacos⁵. Uma ampla revisão sobre os resíduos de medicamentos em águas foi organizada por Deblonde³.

O destino dos medicamentos que atingem o ambiente e seus metabólitos deve ser mais bem compreendido, mas a baixa volatilidade dos compostos indica que sua distribuição ocorre por transporte no ambiente aquático e também dispersão na cadeia alimentar. Quando presentes nas ETes, ocorre, preferencialmente, a adsor-

ção desses resíduos nos sólidos suspensos (lodo), além da degradação biológica. A adsorção é dependente da hidrofobicidade da molécula e das interações eletrostáticas do fármaco com as partículas do meio e com os microrganismos^{3,6}.

Estudos com animais indicam que a exposição a hormônios ativos, durante o período pré-natal ou na idade adulta, aumenta a vulnerabilidade a tipos de câncer sensíveis aos hormônios, como os tumores na mama, próstata, ovários e útero. Entre os efeitos dos disruptores endócrinos está o aumento dos casos de câncer de testículo e de endometriose⁶.

A Europa e os Estados Unidos já identificaram centenas de resíduos de medicamentos em águas naturais, e ações vêm sendo tomadas. Por exemplo, o limite de determinadas formulações em alguns produtos: concentração máxima de triclosano permitida em produtos de higiene e cuidado pessoal é de 0,30% (m/m), de acordo com a Diretiva 76/768/CEE da União Europeia, e os rótulos dos produtos devem expressar a quantidade presente nas formulações⁷. Dados organizados na Tabela 1 apresentam evidências e os grupos de medicamentos mais presentes em Estações de Tratamento de Esgotos, ETes, em diferentes concentrações³.

A carbamazepina, o ibuprofeno, o diclofenaco e DEHP foram frequentemente detectados em estudos relacionados à presença de fármacos em estações de tratamento de esgotos (ETes). Além deles, os metabólitos e seus derivativos devem ser levados em consideração, apesar da dificuldade de identificação quando em misturas contendo centenas de diferentes moléculas. Segundo Silva e Coolins⁸, fármacos como os beta-bloqueadores adrenergéticos e os inibidores de recaptção de serotonina são administrados como misturas racêmicas, contudo podem interagir com as enzimas de organismos do ambiente aquático, sendo importante considerar essa interação com a biota e a transformações das substâncias, sobretudo nas ETes. Nesse estudo, os autores exemplificam que o enantiômero (-) de um beta-bloqueador utilizado para humanos é geralmente 25-100 vezes mais eficiente do que seu enantiômero (+). Contudo, as análises para amostras ambientais não consideram essas interações⁸.

Com relação ao descarte de medicamen-

tos vencidos ou daqueles que restaram após um determinado tratamento, são raras as orientações para o descarte seguro desses produtos que, muitas vezes, ainda poderiam servir para outros tratamentos. A Figura 1 ilustra a diversidade de

produtos que pode ser dissolvida indevidamente nas águas e por elas transportada, acumulando-se parcialmente nos sedimentos de rios ou mesmo em alguns organismos.

Figura 1. Variedade de produtos farmacêuticos (a); existem recomendações sobre o descarte seguro? (b); medicamentos sendo diluídos nas águas (c)



É indiscutível a importância dos medicamentos para a saúde, bem como para os processos de gestão ambiental. Do ponto de vista comercial, em 2009, o medicamento Lipitor rendeu para a Pfizer cerca de 400 milhões apenas no Brasil, e US\$ 13 bilhões em todo o mundo, tratando-se de um medicamento caro e um dos mais vendidos⁹. Isso, evidentemente, reflete na presença desse medicamento e seus subprodutos no ambiente aquático, e cujo princípio ativo é a atorvastatina. No Brasil, o uso de medicamentos para controle da ansiedade e depressão chega a ser abusivo. A fluoxetina é aplicada para tratamento de depressão, transtorno obsessivo compulsivo, bulimia nervosa e transtorno do pânico, indevidamente usada para controle de peso. A fluoxetina é metabolizada no fígado, originando a norfluoxetina, que é o meta-

bolito primário e ativo, além de outros metabolitos ainda não identificados. A excreção da fluoxetina e dos seus metabólitos ocorre pela urina, sendo que menos de 10% é fluoxetina não metabolizada ou fluoxetina N-glucuronido¹⁰.

Em decorrência de sua ampla comercialização e uso, o Prozac® vem sendo detectado no ambiente aquático, e dados ecotoxicológicos demonstram o potencial de efeitos que esse tipo de resíduo pode representar à biota. A estrutura molecular da fluoxetina e da norfluoxetina constam da Figura 2, e os resultados de ecotoxicidade aquática do composto será amplamente discutida nos resultados¹¹. Além da presença da fluoxetina em águas e efluentes tratados, Brooks, et al¹² detectaram a fluoxetina em tecidos de peixes capturados no Texas, em 2005.

Figura 2. Estrutura molecular dos compostos fluoxetina e norfluoxetina

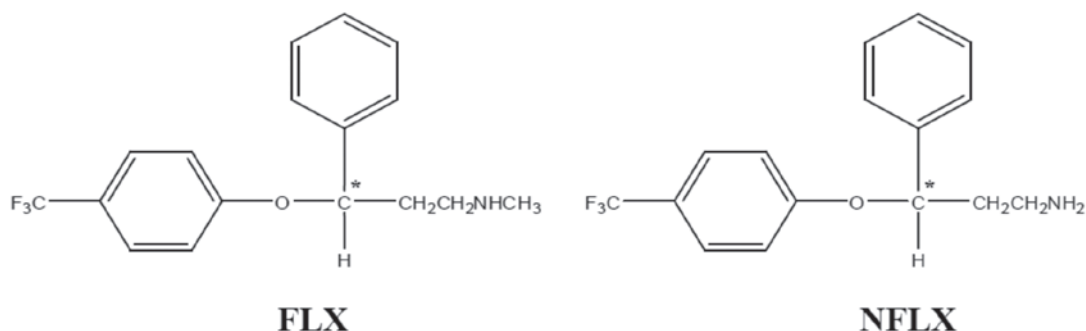


Tabela 1. Concentrações de poluentes emergentes ($\mu\text{g/L}$) em afluentes e efluentes de estações de tratamento de esgotos

Compostos farmacêuticos	Moléculas	Afluente						Efluente						Taxa de remoção (%)
		Meios	DPR	Média	Min.	Máx.	n	Meios	DPR	Média	Min.	Máx.	n	
Antibióticos	Claritromicina	0.344					2	0.15					2	56.4
	Ciprofloxacina	0.62	1.48	0.157	0.09	5.524	13	0.234	0.649	0.021	0.007	2.378	13	62.3
	Doxiciclina	0.65	0.94	0.098	0.067	2.48	10	0.420	0.426	0.227	0.038	1.09	9	35.4
	Eritromicina	0.58	0.242	0.56	0.346	0.83	3	0.297	0.237	0.2305	0.109	0.62	4	48.8
	Eritromicina- H_2O	2.025					2	0.59					2	70.9
	Metronidazol	0.09					1	0.055					1	38.9
	Norfloxacina	0.115	0.056	0.0905	0.066	0.25	12	0.0526	0.0985	0.0195	0.007	0.33	10	54.3
	Ofloxacina	0.482	0.884	0.156	0.007	2.275	6	0.171	0.317	0.0485	0.007	0.816	6	64.5
	Roxitromicina	0.78	0.737	0.81	0.0272	1.5	3	0.472	0.435	0.54	0.008	0.87	3	39.5
	Sulfametoxazol	0.32	0.248	0.2905	0.02	0.674	10	0.264	0.150	0.243	0.07	0.62	11	17.5
	Sulfápiridina	0.492					1	0.081					1	83.5
	Tetraciclina	48					1	2.375					2	95.1
Trimetoprima	0.43	0.401	0.251	0.0535	1.3	15	0.424	0.363	0.32	0.04	1.34	17	1.4	
Antiepilépticos	Carbamazepina	0.732	0.869	0.25	0.0819	1.68	6	0.774	0.789	0.37	0.042	2.1	13	-5.7
	4-aminoantipirina	1.517					1	0.676					1	55.4
Analgésicos e anti-inflamatórios	Antipirina	0.04					1	0.027					1	32.5
	Codeína	2.8605					2	1.93					2	32.5
	Diclofenaco	1.039	1.283	0.232	0.16	3.1	6	0.679	0.701	0.55	0.04	2.448	11	34.6
	Ibuprofeno	13.482	25.639	3.495	0.0143	22.7	10	3.480	1.489	0.56	0.03	12.6	17	74.2
	Indometacina	0.136					2	0.166	0.118	0.19	0.037	0.27	3	-22.1
	Cetoprofeno	0.483	0.286	0.441	0.146	0.94	5	0.333	0.148	0.34	0.125	0.63	9	31.1
	Cetorolaco	0.407					1	0.228					1	44.0
Naproxeno	5.077	8.251	2.363	0.206	23.21	7	0.934	0.873	0.452	0.017	2.62	13	81.6	
Regulador lipídico	Ácido clofibrato	0.215	0.251	0.12	0.026	0.5	3	0.131	0.136	0.12	0.012	0.36	5	39.1
	Ácido fenofibrato	0.079					1	0.196	0.161	0.13	0.078	0.38	3	-148.1
	Bezafibrato	1.948	2.320	1.4205	0.05	4.9	4	0.763	0.963	0.13	0.035	2.2	5	60.8
	Genfibrozila	1.562	1.704	0.71	0.453	3.525	3	0.757	1.068	0.323	0.0112	2.86	6	51.5
Betabloqueadores	Acebutolol	0.335					1	0.140					1	58.2
	Atenolol	1.080	0.946	0.996	0.03	1.197	4	0.468	0.381	0.345	0.16	1.025	4	56.7
	Celiprolol	0.44					1	0.28					1	36.4
	Metoprolol	1.535	2.290	0.61	0.02	4.9	4	0.679	0.657	0.73	0.019	1.7	5	55.8
	Propranolol	0.198	0.269	0.005	0.036	0.51	3	0.102	0.0712	0.093	0.03	0.18	5	48.5
	Sotalol	1.667					2	0.79					2	52.6
Antidepressivo	Fluoxetina	5.85					1	0.112					2	98.1

n : Número de concentrações registradas para afluente ou efluente.

DPR: Desvio Padrão Relativo.

MÉTODO

A partir da análise de bibliografia e de ensaios de toxicidade aguda desenvolvidos para organismos aquáticos, foram organizadas as informações e os resultados obtidos. Quanto à avaliação da toxicidade do medicamento Prozac®, formulado com o cloridrato de fluoxetina, os ensaios de toxicidade foram realizados pelo Laboratório de Ensaios Biológicos Ambientais do IPEN-CNEN/SP, que aplica essa ferramenta tanto para determinar efeitos de contaminantes a organismos aquáticos, quanto para avaliar a eficiência do tratamento de efluentes na redução da toxicidade aquática^{10,11,13}.

Num terceiro plano, foram organizadas informações relacionadas à presença de resíduos de medicamento no ambiente aquático e riscos associados, que visam à disposição adequada desse tipo de resíduos no ambiente e, antes disso, sua produção e utilização, trazendo uma discussão de quantas e quais ações são necessárias em busca de gerenciamento adequado para esse tipo de resíduo no País.

A solubilidade do fármaco cloridrato de fluoxetina ($C_{17}H_{18}F_3NO \cdot HCl$) é de 14 mg.mL⁻¹(14). O produto utilizado no estudo foi obtido em farmácia de manipulação, sendo que cada cápsula continha 20 mg de cloridrato de fluoxetina, além dos compostos excipientes (aerosil, lauril sulfato de sódio, celulose microcristalina e amido de milho)¹⁰.

Os organismos-teste empregados foram a bactéria marinha *Vibrio fischeri*, cuja luminescência foi determinada no luminômetro Microbics 500, com fotômetro calibrado e com base em norma técnica NBR-15411-2, que utiliza bactérias liofilizadas. A partir da perda da luminescência em função da concentração do fármaco, foi obtida a curva de regressão linear que permite o cálculo da CE_{50} (concentração efetiva do agente tóxico que causa 50% de redução na quantidade de luz emitida pelo microrganismo-teste, *Vibrio fischeri*, após sua exposição a esse agente por 15 minutos), incluindo seu respectivo intervalo de confiança¹⁵.

Os ensaios realizados com o anfípoda *Hyallela azteca* empregaram jovens com idade média em torno de 07 dias (NBR 15470)¹⁶.

Durante os ensaios, os organismos foram expostos ao fármaco em solução e contidos em frascos de poliestireno, de 50 mL, contendo 20 mL da solução-teste, além de malha sintética de área aproximada de 1 cm², cuja finalidade foi oferecer suporte físico para o organismo-teste. Cada ensaio teve duração de 96h e consistiu na exposição de 1 indivíduo jovem por replicata, totalizando 10 organismos por concentração submetida ao ensaio. Todos os ensaios realizados foram mantidos na câmara de cultivo com temperatura (25 °C ± 1 °C) e fotoperíodo (16h claro) controlados, sob as mesmas condições de cultivo. Nesse caso, a concentração letal para a *H. azteca* foi a resposta biológica analisada (*end-point*). Na Figura 3 é apresentada a fotografia digitalizada do organismo empregado com aumento de 40 vezes.

Figura 3. *Hyallela azteca*, anfípoda jovem utilizada em estudos da contaminação de sedimentos por cloridrato de fluoxetina (Laboratório de Ensaios Biológicos Ambientais – IPEN/CNEN, 2010)



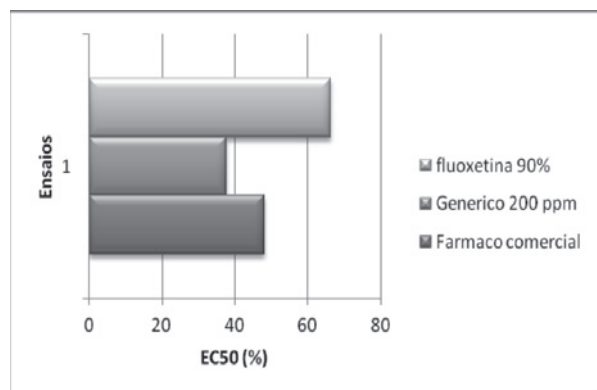
RESULTADOS

Na Figura 4, foram apresentados os resultados de toxicidade em *Vibrio fischeri*, enquanto que o efeito em *Hyallela azteca* consta da Figura 5.

O ensaio de toxicidade com a bactéria *Vibrio fischeri* evidenciou não apenas a toxicidade do hidrocloreto de fluoxetina e a diminuição do fármaco frente ao processo de biodegradação (ensaio de respirometria), mas também o problema inerente ao tipo de excipiente utilizado nas várias formas farmacêuticas. O menor valor de CE_{50} , Figura 4, representa a amostra de maior efeito, uma vez que é um parâmetro inversamente proporcional. Os

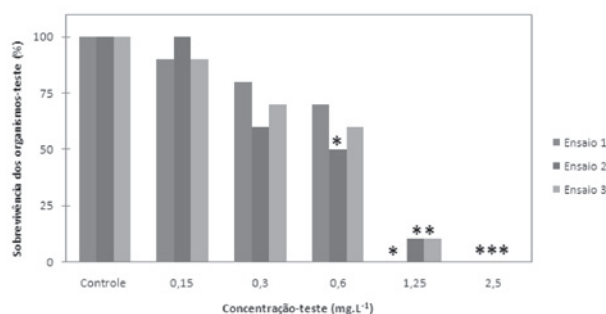
compostos analisados apresentaram toxicidades diferentes, sendo o medicamento genérico mais tóxico que a forma comercial, enquanto que o fármaco puro (teor < 90%) foi o melhor (menos tóxico).

Figura 4. Toxicidade aguda do hidrocloreto de fluoxetina puro, formulação comercial e proveniente da respirometria (*V. fischeri*)



Com relação à dose do fármaco que resultou em efeito tóxico para *H. azteca*, a partir de 0,3 ppm já foram observados sinais de efeitos na sobrevivência, enquanto que 1,25 ppm resultou em mortalidade, em ensaios com 96 horas de exposição. Embora não seja adequada a comparação dos valores de toxicidade entre diferentes espécies, foi possível observar elevada toxicidade para os dois organismos aquáticos empregados no estudo. A diferença dos valores entre diferentes espécies de organismos ocorre em função dos mecanismos de ação do contaminante a um determinado organismo, ao tempo de exposição de cada ensaio e da capacidade de recuperação dos organismos durante e após a exposição, entre outros fatores.

Figura 5. Toxicidade do cloridrato de fluoxetina para *H. azteca* (produto manipulado)



Enquanto o ensaio com *V. fischeri* é bastante importante para avaliar a eficiência de tratamento biológico, que ocorre nas ETEs, uma vez tratar-se de um microrganismo, o ensaio com *Hyalella* foi fundamental por ser o organismo mais empregado em estudos com sedimentos, já que a literatura demonstra o potencial da fluoxetina sofrer adsorção nos processos de lodos ativados, ao passar pelo processo de tratamento. Com relação à degradação biológica da fluoxetina, essa parece ser relativamente lenta, e o impacto potencial da fluoxetina no ambiente aquático está relacionado à adsorção do contaminante ao sedimentos¹⁷. De acordo com esse autor, a fluoxetina permaneceu estável à degradação por hidrólise e fotólise por período de 30 dias em solução de pH neutro. Provavelmente, a principal fonte de medicamento seja a excreção via fezes e urina, seguida dos medicamentos não utilizados das residências, muitas vezes despejados no sanitário^{11,17}.

Com relação à presença de fármacos nas águas e reconhecidos os possíveis impactos ao ambiente, algumas recomendações vêm sendo adotadas. Segundo dados do Ministério da Saúde, o mercado farmacêutico no País movimentava 28 bilhões de reais por ano, com cerca de 540 indústrias farmacêuticas cadastradas. Ainda em decorrência de incentivos ao uso de medicamentos genéricos, tanto vendas como registro de novos produtos são crescentes. Diante da preocupação com o uso demasiado de medicamentos, o Ministério da Saúde criou o Comitê Nacional para o Uso Racional de Medicamento (Portaria n. 1555/07), que visa melhorar a qualidade e a segurança na utilização de medicamentos e que, segundo a Política Nacional de Medicamentos proposta, deve contar com a participação não só de pacientes, mas também de profissionais da saúde, de legisladores, do governo e da indústria e do comércio^{18,19}.

Um breve resumo de ações pesquisadas e implementadas no País com relação à preocupação com fármacos nos ambientes são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2. Legislações que visam ao gerenciamento correto dos fármacos

Ação	Finalidade e recomendações
Lei 13039 Estadual	Laboratórios produtores assumem responsabilidade da destinação adequada a medicamentos com prazos de validade vencidos no Paraná (2001) ²⁰
ANVISA RDC 306	Plano de Gerenciamento de Resíduos de Serviço de Saúde (PGRSS - 2004) ²¹
Portaria 1555/07	Criação do Comitê Nacional para a Promoção do Uso Racional de Medicamentos (Ministério da Saúde - 2007) ¹⁹
Lei 12305 Federal	Institui Política Nacional de Resíduos Sólidos (2010) ²²

Sem dúvida que nos últimos anos o País vem elevando os investimentos em saneamento básico, bem como buscamos compreender melhor a relação direta entre saúde ambiental com a saúde do homem, todavia há muito a ser implementado em termos de controle nos processos de produção e distribuição de fármacos, bem como a conscientização das partes envolvidas sobre o uso e a disposição segura de medicamentos buscando a melhoria da qualidade ambiental, igualmente para a saúde da população. O setor produtivo presta um serviço importante ao disponibilizar os medicamentos, mas, além de visar ao lucro, é fundamental levar o meio ambiente em consideração.

Dentre outras discussões recentes tem-se “por que o uso racional de medicamentos deve ser uma prioridade”²³, bem como e já com relação à fluoxetina, princípio ativo do Prozac®, outras evidências foram reportadas: efeito no ciclo

de vida de invertebrados e efeitos adversos em peixes na fase jovem^{24,25}.

CONCLUSÃO

A presença de resíduos de medicamentos nas águas foi demonstrada por meio de dados gerados no Brasil, Europa e nos EUA, demonstrando necessidade de ações para reduzir esse tipo de contaminação. Os resultados de ensaios ecotoxicológicos demonstraram que o anfípoda *H. azteca* mostrou-se mais sensível ao cloridrato de fluoxetina em relação à bactéria *V. fischeri*. O uso crescente de medicamentos é fator importante de dispersão desse tipo de contaminante ao ambiente aquático, necessitando de melhor orientação e gestão sobre uso e principalmente de descarte seguros, além de tecnologias mais efetivas para tratamento.

REFERÊNCIAS

- Almeida GA, Weber RR. Fármacos na represa Billings. Rev Saúde Ambiente. 2005;6(2):7-13.
- Kolpin DW, Furlong ET, Meyer MT, Thurman EM, Zaugg SD, Barber LB, Buxton HB. Pharmaceuticals, hormones and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999-2000: A National Reconnaissance. Environ Sci Technol. 2002;36:1202-11.
- Deblonde T, Cossu-Leguille C, Hartemann P. Emerging pollutants in wastewater: a review of the literature. Int J Hyg Environ Health. 2011;214:442-8.
- Santana J. A ameaça dos disruptores endócrinos. Agroecol Desenv Rur Sustent. 2001;2(3):19-29.
- Diretiva Quadro da Água (2000/06/CE) do Parlamento Europeu e do Conselho de 23 de Outubro de 2000. Estabelece um quadro comunitário no domínio da Política da Água. Jornal Oficial da Comunidade Europeia, L327, 22 de Dezembro de 2000.
- Fent K, Weston AA, Caminada D. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. Aquatic Toxicology. 2006;76:122-59.
- Diretiva (76/768/CEE) de 27 de julho de 1976, relativa à aproximação das legislações dos Estados membros respeitantes aos produtos cosméticos. Conselho das Comunidades Europeias. Jornal Oficial da Comunidade Europeia.

8. Silva CGA, Collins CH. Aplicações de cromatografia líquida de alta eficiência para o estudo de poluentes orgânicos emergentes. *Quim Nova*. 2011;34(4):665-76.
9. Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP). Unicamp busca genérico de remédio mais vendido no mundo, 2011.
10. Santos DRA. Avaliação ecotoxicológica do cloridrato de fluoxetina e do surfactante DSS quando submetidos a tratamento por radiação ionizante [dissertação]. São Paulo: Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares; 2012.
11. Caminada SML. Estudo da biodegradação do Hidrocloridrato de Fluoxetina, empregando ensaios de respirometria e toxicidade [dissertação]. Campinas (SP): Universidade Estadual de Campinas; 2008.
12. Brooks BW, Chambliss CK, Stanley JK, Ramirez A, Banks KE, Johnson RD, et al. Determination of select antidepressants in fish from an effluent – dominated stream. *Environ Toxicol Chem*. 2005;24(2):464-9.
13. Borrely SI, Sampa MHO, Oikawa H, Santos MCF. Radiation processing of wastewater evaluated by toxicity assays. *Radiat Phys Chem*. 2000;57(3):507-11.
14. Eli Lilly & Company. Prozac makes history. [cited 2012 Sep 2]. Disponível em: <http://www.prozac.com/pages/index.aspx>
15. ABNT NBR-15411-2. Ecotoxicologia aquática – determinação do efeito inibitório de amostras de água sobre a emissão de luz de *Vibrio fischeri* (Ensaio de bactéria luminescente) – Parte 2. Rio de Janeiro. Brasil; 2006.
16. ABNT NBR-15470. Ecotoxicologia aquática – toxicidade em sedimento – Método de ensaio com *Hyalella* spp (Amphipoda). Rio de Janeiro. Brasil. 2007.
17. Kwon JW, Armbrust KL. Laboratory persistence and fate of fluoxetine in aquatic environments. *Environ Toxicol Chem*. 2006;25(10):2561-8.
18. Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA). Resolução n. 357, de 17 de março de 2005. Dispõe sobre a classificação dos corpos de água e diretrizes ambientais para o seu enquadramento, bem como estabelece as condições e padrões de lançamento de efluentes, e dá outras providências. *Diário Oficial da União, Brasília*, de 18 de março de 2005.
19. Ministério da Saúde. Portaria n. 1555, de 27 de junho de 2007. Institui o Comitê Nacional para a Promoção do Uso Racional de Medicamentos.
20. Paraná. Lei n. 13039, de 11 de janeiro de 2001. Dispõe que é de responsabilidade das indústrias farmacêuticas e das empresas de distribuição de medicamentos, dar destinação adequada a medicamentos com prazos de validade vencidos e adota outras providências. *Diário Oficial* n. 5904, de 12 de janeiro de 2001.
21. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC n. 306, de 07 de dezembro de 2004. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para o gerenciamento de resíduos de serviços de saúde. *Diário Oficial da União, Brasília*, de 10 de dezembro de 2004.
22. Brasil. Lei n. 12.305, de 02 de agosto de 2010. Institui a Política Nacional de Resíduos Sólidos; altera a Lei n. 9605, de 12 de fevereiro de 1998, e dá outras providências. *Diário Oficial da União, Brasília*, de 03 de agosto de 2010.
23. Aquino DS. Por que o uso racional de medicamentos deve ser uma prioridade? *Ciênc Saúde Colet*. 2008;13:733-6.
24. Nakamura Y, Yamamoto H, Sekizawa J, Kondo T, Hirai N, Tatarazako N. The effects of pH on fluoxetine in Japanese medaka (*Oryzias latipes*): acute toxicity in fish larvae and bioaccumulation in juvenile fish. *Chemosphere*. 2008;70:865-73.
25. Pery ARR, Gust M, Vollat B, Mons R, Ramil M, Fink G, et al. Fluoxetine effects assessment on the life cycle of aquatic invertebrates. *Chemosphere*. 2008;73:300-4.