

DESCARTE DE MEDICAMENTOS: UMA PANORÂMICA DA ATUAL SITUAÇÃO

**Heitor Felipe Albanaz¹; Jellifer Rodrigues do Prado¹; Renato Araújo Cruz²;
Andréia Aparecida Barbosa²; Bruno Anjos Blanco².**

¹Curso de Graduação em Farmácia. Faculdades Integradas do Vale do Ribeira (FIVR-UNISEPE). Registro, SP.

²Faculdades Integradas do Vale do Ribeira (FIVR-UNISEPE). Registro, SP.

RESUMO

Neste artigo serão retratados temas que envolvem o descarte de medicamentos; Os possíveis impactos segundo a ANVISA envolvendo efeitos adversos e intoxicações; o papel da indústria e sua grande quantidade de produção de resíduos; o tratamento desses resíduos e os riscos causados pela presença de antibióticos na água. Todo o conceito abordado relaciona-se a amplos pontos relacionados ao descarte de medicamentos e assim possibilitando observar as falhas e possivelmente diminuir os riscos causados pelos mesmos.

Palavras chave: Descarte - Antibióticos - Resíduos - Água.

ABSTRACT

In this article topics will be portrayed involving the disposal of medicines; The possible impacts according to ANVISA involving adverse effects and poisoning; the role of industry and its large amount of waste production; waste water treatment and the risks caused by the presence of antibiotics in the water. All the discussed concept relates to large points related to the disposal of drugs and thus enabling observe the failures and possibly reduce the risks caused by them.

Keywords: Disposal – Antibiotics - Waste - Water.

INTRODUÇÃO

Dentre os avanços tecnológicos produzidos pela humanidade desde os primórdios, uma das mais espantosas evoluções de métodos e técnicas ocorreu na área da saúde. O ingresso dos antibióticos e anti-inflamatórios promoveram muitos avanços

na redução da mortalidade em quadros infecciosos bem como no controle dos sintomas decorrentes destes processos, melhorando a qualidade de vida da sociedade como um todo.

A medicamentação das práticas de saúde modernas, o uso constante, persistente e incessante de substâncias criou uma realidade agressiva ao ambiente, de modo que as regulamentações e normas que orientam o comércio, a prescrição e o uso não têm sido suficientes para minimizar os riscos e os prejuízos dela decorrentes¹.

Dentre estes estão incluídos o acúmulo de medicamentos tanto nas residências como em estabelecimentos de saúde, as perdas por validade, e, ainda mais preocupante, o descarte inadequado dos mesmos. Assim, para além das dimensões técnica, simbólica, econômica e política² que compreendem os medicamentos, eles também podem representar um problema ambiental provocado pelos contaminantes orgânicos provenientes destes resíduos.

Os antibióticos vêm sendo utilizados como terapêutica medicamentosa por mais de 50 anos e recentemente entraram na lista de novos poluentes no meio ambiente.

Metabólitos de antibióticos são de persistência considerável e estão localizados em águas subterrâneas e suprimentos de água potável. As drogas encontradas incluem analgésicos, antissépticos, substâncias quimioterápicas, antibióticos e hormonais.

Alguns resíduos de drogas vêm causando impactos ecológicos tais como interrupção sexual generalizada de peixes expostos ao hormônio estrogênio, e o desenvolvimento de bactérias patogênicas resistentes a antibióticos.

Face a problemática envolvida no tema, neste estudo a proposta foi abordar as diversas situações enfrentadas, visando dar um panorama atualizado sobre o descarte de medicamentos, criando assim novas possibilidades de discussão e de solução para um grave problema global.

DESCARTE DE MEDICAMENTOS

A utilização indevida de medicamentos descartados de maneira inadequada pode levar ao aparecimento de reações adversas, intoxicações, dentre outros problemas, afetando deliberadamente a qualidade de vida e saúde dos usuários³.

As indústrias e os estabelecimentos de saúde têm garantido grande geração de resíduos. Contudo, durante muito tempo, por falta de regulamentação sobre o assunto, não foi oferecida destinação e tratamentos adequados aos mesmos⁴.

O Brasil é um grande consumidor de medicamentos, no entanto, estima-se que cerca de 20% deste montante seja lançado diretamente nas redes de esgotos ou no lixo doméstico⁵, sem qualquer tratamento prévio.

O mais importante, ao se falar sobre as práticas de gerenciamento de resíduos de medicamentos domiciliares, é que a população reconheça que essa é uma prática que trará benefícios para a saúde pública, desde que a responsabilidade ambiental seja compartilhada entre os setores sociais. Um ideal neste contexto é a compreensão de que somente em conjunto poderão ser solucionados os problemas, numa perspectiva de compromisso mútuo⁶.

ANVISA QUANTO AO DESCARTE

As ações do ministério da saúde voltadas ao descarte de resíduos de medicamentos são realizadas através da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Esta é uma agência reguladora e foi criada pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999⁸. É caracterizada pela independência administrativa, estabilidade de seus dirigentes durante o período de mandato e autonomia financeira⁹.

O governo federal tem o dever de avaliar sistematicamente a qualidade dos produtos comercializados segundo critérios de importância e risco sanitário⁶. Nesse sentido, é de obrigação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária proteger e promover a saúde da população garantindo a segurança sanitária de produtos e serviços,

bem como participar da construção do seu acesso. A fiscalização, na fábrica, é o meio de maior impacto e menor custo operacional para garantir a qualidade dos produtos¹⁰.

Frequentemente chegam dúvidas e reclamações nos serviços de atendimento aos usuários do Serviço Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) sobre a inexistência de critérios definidos e serviços estruturados para a devolução ou a coleta de medicamentos;

Dentre os impactos possíveis salientam-se:

1. Riscos de descartes inadequados de medicamentos:
2. Riscos à saúde de crianças ou pessoas carentes que possam reutilizá-los.
3. Reuso indevido de sobras de medicamentos - reações adversas graves, intoxicações, entre outros problemas.
4. Agressão ao meio ambiente - contaminação da água, do solo e de animais.

O PAPEL DA INDÚSTRIA

As indústrias farmacêuticas geram uma quantidade relevante de resíduos sólidos devido à devolução e ao recolhimento de medicamentos do mercado, ao descarte de medicamentos rejeitados pelo controle de qualidade e perdas inerentes ao processo¹³. As Boas Práticas de Fabricação instituídas pela RDC nº 210¹⁴ preconizam o tratamento dos rejeitos líquidos e remessas gasosas antes do lançamento, bem como o destino adequado dos resíduos sólidos. Assim, a administração correta dos rejeitos engloba uma atividade paralela, que objetiva a proteção conjunta do ambiente interno e externo¹⁵.

O fenômeno da globalização dos negócios provocou a incorporação dos conceitos e das ferramentas de gestão, através de empresas multinacionais e universidades. As iniciativas de certificação – através de normas como a ISO, entre outras, que visam alinhar as atividades empresariais com o intuito de intensificar essa tendência¹⁶.

Houve o crescimento entre as indústrias farmacêuticas da preocupação em reduzir os níveis de poluição que parecem estar relacionados, entre outros fatores, às

pressões do mercado externo e também da opinião pública. Torna-se claro ao se analisar o crescente interesse de muitas empresas na instalação de sistemas de gestão ambiental e de interação e implantação de normas do sistema de gestão ambiental¹⁷⁻¹⁹.

TRATAMENTO DE RESÍDUOS

No Brasil, as tecnologias de tratamento de rejeitos sólidos de medicamentos ainda são restritas a algumas regiões, além de serem onerosas²⁰.

Este tipo de resíduo requer tratamento específico, na maioria dos casos incineração. É importante destacar que a incineração inadequada pode resultar num poluente mais nocivo que a substância a ser tratada. Apenas incineradores modernos que lidam com temperaturas de 800 a 1.000 °C e com equipamento para filtração de ar são capazes de evitar sua liberação²¹.

Em relação aos processos de tratamento, em 1991 o Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA) publicou a Resolução nº 006, que desobriga a incineração ou outro tratamento de queima dos resíduos sólidos provenientes dos estabelecimentos de saúde. Porém, estabelece que nos estados e municípios que escolheram por não incinerar os resíduos sólidos, os órgãos ambientais estaduais deverão estabelecer normas para tratamento especial como condições para licenciar a coleta, o transporte, o acondicionamento e a disposição final.²²

Considera-se, por exemplo, que uma quantidade entre 50% e 90% dos medicamentos ingeridos é excretada, chegando aos esgotos na sua forma ativa. Estudos demonstram que diversas substâncias não são totalmente removidas durante os tratamentos de esgotos^{23,24,25,26}.

ANTIBIÓTICOS NA ÁGUA

Vários tipos de substratos farmacêuticos estão sendo constantemente detectados na água (residual e potável) em concentrações relativamente baixas. Pesquisas recentes

indicam que alguns fármacos podem causar efeitos adversos ecológicos e à saúde mesmo em baixas concentrações encontradas no ambiente^{27,28,29}.

O mais conhecido e significativo efeito negativo referente à ocorrência de antibióticos no ambiente é o desenvolvimento de sua resistência^{30,31,32,33}. Enquanto bactérias resistentes a antibióticos são encontradas no ambiente natural, um número maior dessas bactérias é presente nas águas residuais ou até mesmo residuais tratadas³⁴.

Antibióticos são importantes grupos de fármacos utilizados na prevenção e tratamento de infecções bacterianas. Muitos dos antibióticos usados em humanos e animais permanecem não metabolizados, enviando assim significantes quantidades ao meio ambiente por meio da excreção. Antibióticos podem também ser lançados ao ambiente por indústrias farmacêuticas e como resultado mal acondicionamento do depósito de antibióticos não utilizados^{35,36}.

Além de antibióticos, bactérias resistentes também entram no ambiente aquático de várias maneiras³⁷. Ainda não é muito claro quanto da presença de antibióticos no ambiente aquático resulta em desenvolvimento de resistência da bactéria encontrada. De qualquer maneira, é crescente a preocupação quanto à presença de resíduos de antibióticos na água e o seu impacto no desenvolvimento de resistência, toxicidade das águas e saúde pública^{37,38,39}.

Nas últimas décadas, antibióticos veterinários têm sido amplamente usados em criações de gado para fins terapêuticos, profiláticos e somatotróficos. Resíduos de antibióticos em carnes⁴⁰ de animais e o surgimento de bactérias resistentes^{41,42} tem recebido maior atenção, de toda forma, mais e mais pessoas tem compreendido o risco potencial dos antibióticos usados na veterinária em animais usados para produzir comida.

Grandes quantidades de antibióticos excretados, por animais de maneira inalterada, ou em forma de metabólitos, estão poluindo a água de várias maneiras, incluindo lixiviação, escoamento do esterco animal⁴³ e a drenagem de água residual de fazendas de criação de gado diretamente para os rios, lagos e terras agrícolas ou depois de tratamento de remoção incompleto⁴⁴.

Águas residuais carregam a maioria dos antibióticos no ambiente urbano de regiões metropolitanas, e a sua descontaminação é decisiva para purificar e evitar sua liberação no ambiente⁴⁵. O acúmulo de antibióticos no ambiente é também representado pela liberação de produção farmacêutica de indústrias, hospitais e centros médicos, em que todos geram grandes quantidades de antibióticos e metabólitos em seus efluentes⁴⁶.

Esse problema é particularmente importante, e espera-se que cresça, visto que em vários lugares de países modernos liberam águas residuais sem os passos de descontaminação⁴⁸. Dessa maneira a pesquisa sobre a liberação de antibióticos nas águas residuais pede por uma execução mais frequente de descontaminação destas águas e regulamentos mais rígidos, tendo em vista que elas podem conter altas concentrações de compostos químicos como sulfametoxazol, trimetoprima, ciprofloxacino, tetraciclina e clindamicina, substâncias que foram documentadas em águas residuais nos Estados Unidos⁴⁹.

De acordo com Kolpin⁵⁰, mais de 20 tipos diferentes de antibióticos, incluindo metabólitos, foram encontrados em águas residuais americanas com o metabólito eritromicina-H2O, e os antibióticos trimetoprima, sulfametoxazol, sulfametazina e lincomicina em altas concentrações, chegando ao nível de 27µg/L.

Uma comparação entre métodos de purificação mostra que a maioria dos antibióticos que foram encontrados em suas concentrações originais de µg/L nos afluentes, foram removidos depois do segundo passo de purificação, e o método mais eficiente de remoção foi a ativação do lodo, que exigiu 49 dias de processamento⁵¹. O segundo passo desse processo, utilizando bactérias nitrificantes, induzindo (leva) a degradação de trimetoprima com níveis de 70% para 25%.

De qualquer maneira, menores graus de degradação de outros antibióticos como ciprofloxacino e tetraciclina foram observados. Os métodos de purificação são mais eficientes em alguns antibióticos do que outros, o que requer uma mistura de culturas de bactérias nitrificantes e oxidantes ou alternativamente, várias repetições de nitrificação até a remoção dos antibióticos.

Depois das aplicações e excreção, os resíduos humanos de antimicrobianos geralmente acabam entrando nas estações de tratamento de esgoto municipal. No geral

estudos têm adicionado efluentes finais⁵²⁻⁶⁷ enquanto os afluentes de esgoto bruto têm sido estudados com menos frequência^{54-64, 66,67,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,66,67}. Alguns dados indicam que essas substâncias não são eliminadas de maneira eficiente durante o tratamento de água^{65,68}.

DISCUSSÃO

No Brasil ainda não se tem uma regulamentação específica no âmbito nacional relacionada ao gerenciamento e destinação final ambientalmente adequada de resíduos de medicamentos descartados pela população; isso é algo que causa extrema preocupação devido aos riscos que podem ser causados devido a tal falta de gerenciamento.

Um estudo, realizado em Ibiá (MG) pelos integrantes do Programa de Saúde da Família (PSF), mostrou que, dos medicamentos que as famílias mantinham em casa, 18,5% estavam vencidos, embora um trabalho de recolhimento de medicamentos vencidos seja realizado pelas equipes do PSF⁷. O recolhimento de medicamentos ainda é algo que muitas pessoas não possuem informação, o que as faz mente-los em casa, ou descartarem de maneira incorreta, mas se houver uma maior conscientização da população devido ao envolvimento em campanhas de descarte de medicamentos, esses erros poderiam ser sanados e assim vagarosamente colaborar para a diminuição dos riscos.

Destaca-se que o Brasil já tem iniciativas isoladas no que diz respeito ao recolhimento de resíduos de medicamentos. Como exemplo cita-se a cidade de Juranda que, através da Lei de nº 877 de 2009 instituiu a coleta seletiva de medicamentos vencidos e a implantação de sistema de informação sobre os riscos causados por tais produtos¹¹. Esse ainda é o passo inicial para o melhor tratamento de resíduos de medicamentos, mas ainda existe muito trabalho a ser feito e fiscalizações a serem efetuadas para confirmar se o recolhimento correto está realmente acontecendo.

CONCLUSÃO

O papel do profissional farmacêutico, juntamente com outros profissionais da área, é atuar nas unidades de saúde orientando quanto ao uso correto do medicamento, para evitar os riscos da automedicação e do descarte inapropriado de medicamentos.

Também é fundamental a adesão de campanhas para conscientizar a população.

As campanhas de conscientização da população podem ser fomentadas pelas vigilâncias sanitária e ambiental, municipais e estaduais, articulando-se com outros segmentos para melhor dispersão da informação. A utilização de panfletos, campanhas televisivas, jornais e informações veiculadas em contas de água e luz, por exemplo, são alguns dos mecanismos para informar ao usuário sobre o descarte correto de medicamentos vencidos assim como resíduos.

Antibióticos usados em humanos e animais tem se tornado uma prática terapêutica comum que levou ao alto consumo e acúmulo gradual de antibióticos no ambiente, derivando de fontes de contaminação como águas residuais, aterros, sítios urbanos (indústrias e efluentes hospitalares).

Além disso, outros fatores contribuem para a deficiência no tratamento e disposição dos resíduos utilizando as técnicas disponíveis no país. Dentre eles, destaca-se a falta de pessoal treinado e qualificado para exercer as atividades de vigilância sanitária e ambiental, o que contribui para tornar inadequados os processos de descarte e tratamento de resíduos. O alto custo dos processos de tratamento pode, em primeira instância, inibir as iniciativas de implementação de um plano de Gerenciamento de Resíduos de Serviços de Saúde, embora os benefícios em longo prazo possam minimizar os custos desse investimento.

REFERÊNCIAS

1. BARROS J.A.C, Os fármacos na atualidade: antigos e novos desafios. Brasília: ANVISA; 2008.
2. LEFÉVRE F. O medicamento como mercadoria simbólica. São Paulo: Cortez; 1991.

3. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Descarte de Medicamentos: responsabilidade compartilhada. Brasília: ANVISA; 2011. [acessado 2012 fev 6]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>.
4. MAGALHÃES S.M.S, MOL M.P.G. Medicamentos como problema ambiental. In: ACURCIO F.A., organizador. Medicamentos: políticas, assistência farmacêutica, farmacoepidemiologia e farmacoeconomia. Belo Horizonte: Coopmed; 2013.
5. SERAFIM E.O.P, DEL VECCHIO A, GOMES J, MIRANDA A, MORENO A.H, LOFFREDO L.M.C, SALGADO R.H.N, CHUNG M.C. Qualidade dos medicamentos contendo dipirona encontrados nas residências de Araraquara e sua relação com a atenção farmacêutica. Rev Bras Ciênc Farm; 43(1):127-135. 2007.
6. LANGENBERGER D, ANDION C. O desafio do desenvolvimento durável em países industrializados e emergentes: uma análise comparada da responsabilidade ambiental na Alemanha e no Brasil. Univali; 11(3):377-401. 2004.
7. BUENO CS, WEBER D, OLIVEIRA KR. Farmácia caseira e descarte de medicamentos no bairro Luiz Fogliatto do município de Ijuí – RS. Rev Ciênc Farm Básica Apl; 30(2):75-82. 2009.
8. BRASIL. Lei nº 9.782. Diário Oficial da União 26 jan 1999.
9. ANVISA. Institucional: sobre a Anvisa. [acessado 2005 out 25]. Disponível em:<http://www.anvisa.gov.br>
10. JONCHEERE K. A necessidade e os elementos de uma política nacional de medicamentos. In: BONFIM J.R.A, MERCUCI V.L. Brasil: a construção da política de medicamentos. São Paulo: Hucitec; 1977.
11. JURANDA – PR. Lei nº. 877 de 02 de julho de 2009. Institui a coleta seletiva de medicamentos vencidos e a implementação de política de informação sobre os riscos causados por tais produtos, no âmbito do Município de Juranda. Câmara Municipal de Juranda 2009.
12. ANVISA. Institucional: sobre a Anvisa. [acessado 2005 out 25]. Disponível em:<http://www.anvisa.gov.br>
13. ARJONA B, RUIZ J. Diseño e implementacion de um programa de minimizacion de resíduos de la indústria farmaceutica. Centro de Calidad Ambiental, ITESM, BTA-CTL-04-130398; 1997.

14. ANVISA. RDC nº 210 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dispõe sobre o regulamento técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União. 4 ago 2003.

15. MACEDO J. As indústrias farmacêuticas e o sistema de gestão ambiental (SGA). Revista Fármacos e Medicamentos; 4:46-48. 2000.

16. LANGENBERGER D, ANDION C. O desafio do desenvolvimento durável em países industrializados e emergentes: uma análise comparada da responsabilidade ambiental na Alemanha e no Brasil. UNIVALI 2004; 11(3):377-401. Diretrizes para um Programa de Recolhimento de Medicamentos Vencidos no Brasil. Ciênc. saúde coletiva vol.18 no.3 Rio de Janeiro mar. 2013

17. DURAN N, EXPOSITO E. Biodegradação de lignina e tratamento de efluentes por fungos ligninolíticos. In: MEIO I.S, AZEVEDO J.L, editores. Microbiologia Ambiental. Jaguariúna, SP: Embrapa, CNPM; 1997; p. 269-292.

18. PETILLO V, PHILIPPI J. In: Anales XXVI Congreso Internacionale Americano Ingeneria Sanitaria Ambiental. Lima, Peru; 1998. p. 54.

19. SANTIAGO M. Seleção de micro-organismos biorremediadores para o tratamento de efluente da indústria farmacêutica [monografia]. Goiânia: Escola de Engenharia Civil, Universidade Federal de Goiás; 2002

20. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE LIMPEZA PÚBLICA E RESÍDUOS ESPECIAIS (Abrelpe). Panorama dos Resíduos Sólidos no Brasil. São Paulo: Abrelpe; 2008.

21. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Wastes from health-care activities. Fact Sheet nº 281, October, 2004, online. [acessado 2009 abr 03]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs281/en/index.html>.

22. CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE (CONAMA). Resolução nº 006. Dispõe sobre a não obrigatoriedade de tratar os resíduos sólidos provenientes de estabelecimentos de saúde, portos e aeroportos através da queima. Diário Oficial da União 19 set 1991.

23. BILA DM, DEZOTTI M. Fármacos no meio ambiente. Química Nova; 26(4):523-530. 2003.

24. BILA DM, DEZOTTI M. Identificação de fármacos e estrogênios residuais e suas consequências no meio ambiente. In: Programa de Engenharia Química/Coppe-UFRJ, organizador. Fronteiras da engenharia química. v. 1. Rio de Janeiro: Coppe-UFRJ; 2005. p. 141-175.

25. STUMPF M, TERNES T.A, WILKEN RD, RODRIGUES S.V, BAUMANN W. Polar drug residues in sewage and natural waters in the state of Rio de Janeiro, Brazil. The Science of the Total Environment; 225:135-141. 1999.
26. TERNES T.A, STUMPF M, MULLER J, HABERER K, WILKEN R.D, SERVOS M. Behavior and occurrence of estrogens in municipal sewage treatment plants – I. Investigations in Germany, Canada and Brazil. The Science of the Total Environment; 225:81-90. 1999.
27. LIU X. LEE J. JI K. TAKEDA S., CHOI K., Potentials and mechanisms of genotoxicity of six pharmaceuticals frequently detected in freshwater environment. Toxicology Letters. v.211, p. 70. 2012.
28. MONDRAGON V.A. LLAMAS-PEREZ D.F. GONZALEZ-GUZMAN G.E. MARQUEZ-GONZALEZ A.R. PADILLA-NORIEGA R. DURAN-AVELAR M.D., FRANCO B. Identification of *Enterococcus faecalis* bacteria resistant to heavy metals and antibiotics in surface waters of the Mololoa River in Tepic, Nayarit, Mexico. Environmental Monitoring Assessment. v. 183 p. 329. 2011.
29. M. Isidori, M. Bellotta, M. Cangiano, A. Parrella, Environ. Int. 35 (2009) 826. Rapid analysis of multiclass antibiotic residues and some of their metabolites in hospital, urban wastewater and river water by ultra-high-performance liquid chromatography coupled to quadrupole-linear ion trap tandem mass spectrometry. Journal of chromatography A.
30. P. Gao, M. Munir, I. Xagorarakis, Sci. Total Environ. 421 (2012) 173. Rapid analysis of multiclass antibiotic residues and some of their metabolites in hospital, urban wastewater and river water by ultra-high-performance liquid chromatography coupled to quadrupole-linear ion trap tandem mass spectrometry. Journal of chromatography A.
31. A.S. Macedo, A.R. Freitas, C. Abreu, E. Machado, L. Peixe, J.C. Sousa, C. Novais, Int. J. Food Microbiol. 145 (2011) 315. Rapid analysis of multiclass antibiotic residues and some of their metabolites in hospital, urban wastewater and river water by ultra-high-performance liquid chromatography coupled to quadrupole-linear ion trap tandem mass spectrometry. Journal of chromatography A.
32. T.P.H. Phan, S. Managaki, N. Nakada, H. Takada, A. Shimizu, D.H. Anh, P.H. Viet, S. Suzuki, Sci. Total Environ. 409 (2011) 2894. Rapid analysis of multiclass antibiotic residues and some of their metabolites in hospital, urban wastewater and river water by ultra-high-performance liquid chromatography coupled to quadrupole-linear ion trap tandem mass spectrometry. Journal of chromatography A.
33. M. Lebkowska, Ochr. Sr. 31 (2009) 11. Rapid analysis of multiclass antibiotic residues and some of their metabolites in hospital, urban wastewater and river water by

ultra-high-performance liquid chromatography coupled to quadrupole-linear ion trap tandem mass spectrometry. *Journal of chromatography A*.

34. S. Kim, D.S. Aga, J. Toxicol. Environ. Health B: Crit. Rev. 10 (2007) 559. Rapid analysis of multiclass antibiotic residues and some of their metabolites in hospital, urban wastewater and river water by ultra-high-performance liquid chromatography coupled to quadrupole-linear ion trap tandem mass spectrometry. *Journal of chromatography A*.

35. KUMMERER K: Antibiotics in the aquatic environment- a review- Part I. *Chemosphere*; 75:417-434. 2009.

36. ROOKLIDGE SJ: Environmental antimicrobial contamination from terraccumulation and diffuse pollution pathways. *Science of the Total Environment*; 325:1-13. 2004.

37. KUMMERER K: Antibiotics in the aquatic environment- a review- Part II. *Chemosphere*, 75:417-434. 2009.

38. DAUGHTON C, TERNES T: Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change? *Environmental Health Perspectives*, v. 107(Suppl 6) p. 907-938. 1999.

39. KEMPER N: Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial environment. *Ecological Indicators*; 8:1-13. 2008.

40. REYES-HERRERA I., SCHNEIDER M.J., COLE K., BLLORE P.J., D.J. DONOGHUE, J. Anim. Sci.821 (2004) 125. Determination of 26 veterinary antibiotics residues in water matrices by lyophilization in combination with LC-MS/MS. *Journal of chromatography B*.

41. H.D. Mercer, D. Pocerull, S. Gaines, S. Wilson, J.V. Bennett, Appl. Microbiol. 22(1971) 700. Determination of 26 veterinary antibiotics residues in water matrices by lyophilization in combination with LC-MS/MS. *Journal of chromatography B*.

42. L.J.V. Piddock, J. Antimicrob. Chemother. 38 (1996) 1. Determination of 26 veterinary antibiotics residues in water matrices by lyophilization in combination with LC-MS/MS. *Journal of chromatography B*.

43. H.A.S. Dolliver, S.C. Gupta, J. Environ. Qual. 37 (2008) 1238. Determination of 26 veterinary antibiotics residues in water matrices by lyophilization in combination with LC-MS/MS. *Journal of chromatography B*.

44. L. Tong, P. Li, Y. Wang, K. Zhu, *Chemosphere* 74 (2009) 1090. Determination of 26 veterinary antibiotics residues in water matrices by lyophilization in combination with LC-MS/MS. *Journal of chromatography B*.
45. HU Z. Adsorption Removal of Tetracycline from Aqueous Solution by Anaerobic Granular Sludge: Equilibrium and Kinetic Studies. 2013 The environmental release and fate of antibiotics. *Marine pollution bulletin*.
46. KUMMERER, K., AL-AHMAD, A., et al. Biodegradability of some antibiotics, elimination of the genotoxicity and affection of wastewater bacteria in a simple test. *Chemosphere*; 40 (7), 701–710. 2000.
47. KARTHIKEYAN, K., MEYER, M.T. Occurrence of antibiotics in wastewater treatment facilities in Wisconsin, USA. *Science of the Total Environment*; 361 (1), 196–207. 2006.
48. MANZETTI, S., STENERSEN, J.H.V. A critical view of the environmental condition of the Sognefjord. *Marine Pollution Bulletin* 60 (12), 2167–2174. 2010.
49. BATT, A.L., BRUCE, I.B., et al. Evaluating the vulnerability of surface waters to antibiotic contamination from varying wastewater treatment plant discharges. *Environmental Pollution*; 142 (2), 295–302. 2006.
50. KOLPIN, D.W., FURLONG, E.T., et al. Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in US streams, 1999–2000: a national reconnaissance. *ENVIRONMENTAL SCIENCE & TECHNOLOGY*. 36 (6), 1202–1211. 2002.
51. BATT, A.L., KIM, S., et al. Comparison of the occurrence of antibiotics in four full-scale wastewater treatment plants with varying designs and operations. *Chemosphere* 68 (3), 428–435. 2007.
52. HIRSCH R, TERNES T.A, HABERER K, MEHLICH A, BALLWANZ F, KRATZ K.L, J. *Chromatogr., A* 815 (1998) 213. Analytical methods for tracing pharmaceutical residues in water and wastewater.
53. X. Miao, F. Bishay, M. Chen, C.D. Metcalfe, *Environ. Sci. Technol* 38 (2004) 3533. Antibiotic residue determination in environmental Waters by LC-MS.
54. A. Göbel, C.S. McArdell, M.J.-F. Suter, W. Giger, *Anal. Chem.* 76 (2004) 4756. Antibiotic residue determination in environmental Waters by LC-MS.
55. J.E. Renew, C.H. Huang, *J. Chromatogr., A* 1042 (2004) 113. Antibiotic residue determination in environmental Waters by LC-MS.

56. S. Yang, J. Cha, K.H. Carlson, *Anal. Bioanal. Chem.* 385 (2006) 623. Antibiotic residue determination in environmental Waters by LC-MS.
57. S. Reverte', F. Borrull, P. Pocurull, R.M. Marce', *J. Chromatogr., A* 1010 (2003) 225. Antibiotic residue determination in environmental Waters by LC-MS.
58. M. Hilton, K.V. Thomas, *J. Chromatogr., A* 1015 (2003) 129. Antibiotic residue determination in environmental Waters by LC-MS.
59. S. Yang, K.H. Carlson, *J. Chromatogr., A* 1038 (2004) 114. Antibiotic residue determination in environmental Waters by LC-MS.
60. J.M. Cha, S. Yang, K.H. Carlson, *J. Chromatogr., A* 1115 (2006)46. Antibiotic residue determination in environmental Waters by LC-MS.
61. S. Yang, J. Cha, K.H. Carlson, *J. Chromatogr., A* 1097 (2005) 40. Antibiotic residue determination in environmental Waters by LC-MS.
62. M.J. Benotti, P. Lee Ferguson, R.A. Rieger, C.R. Iden. C.E. Heine, B.J. Brownawell, in: [3], pp. 109–127. Antibiotic residue determination in environmental Waters by LC-MS.
63. S. Castiglioni, R. Bagnati, D. Calamari, R. Fanelli, E. Zuccato, *J. Chromatogr., A* 1092 (2005) 206. Antibiotic residue determination in environmental Waters by LC-MS.
64. C. Hartig, T. Storm, M. Jekel, *J. Chromatogr., A* 854 (1999) 163. Antibiotic residue determination in environmental Waters by LC-MS.
65. C.S. McArdell, E. Molnar, M.J.-F. Suter, W. Giger, *Environ. Sci. Technol.* 37 (2003) 5479. Antibiotic residue determination in environmental Waters by LC-MS.
66. D.E. Koch, A. Bhandari, L. Close, R.P. Hunter, *J. Chromatogr., A* 1074 (2005) 17. Antibiotic residue determination in environmental Waters by LC-MS.
67. V.K. Balakrishnan, K.A. Terry, J. Toito, *J. Chromatogr., A* 1131 (2006) 1. Antibiotic residue determination in environmental Waters by LC-MS.
68. M. Silvia Dí'az-Cruz, D. Barcelo', *Anal. Bioanal. Chem.* 386 (2006) 973. Rapid analysis of multiclass antibiotic residues and some of their metabolites in hospital, urban wastewater and river water by ultra-high-performance liquid chromatography coupled to quadrupole-linear ion trap tandem mass spectrometry. *Journal of chromatography A*.