



**CAPTAR**  
ciência e ambiente para todos

volume 1 • número 2 • p 183-192

## **Os medicamentos veterinários no meio ambiente: aplicações e implicações**

Os medicamentos veterinários (MVs) têm um papel importante na produção animal em todo o mundo, garantindo a produção de alimento de boa qualidade e a baixo custo para milhões de pessoas. Na União Europeia o uso de MVs atinge as 6051 toneladas por ano. Em Portugal destaca-se o uso de MVs na indústria de bovinos, galináceos, suínos, aquicultura e apicultura. A má utilização dos MVs e/ou má gestão dos efluentes podem gerar contaminações em diferentes compartimentos ambientais, afectando diversos organismos (bem como o desenvolvimento de resistência a nível da comunidade microbiana). Nos últimos anos, a problemática da contaminação ambiental por MVs tem recebido maior atenção por parte das autoridades reguladoras e da comunidade científica. O presente artigo pretende abordar o tema dos MVs em termos de 1) diferentes grupos de MVs e modos de acção; 2) vias de entrada nos ecossistemas; 3) potencial ecotoxicológico; 4) efeito nos diferentes níveis tróficos; 5) um caso de estudo: o problema da ivermectina; 6) formas de avaliação de risco dos MVs; 7) Recomendações e perspectivas futuras para o uso e gestão dos MVs.

### **Palavras-chave**

medicamentos veterinários  
produção animal  
avaliação de risco  
ecotoxicologia

Vanessa de Menezes Oliveira\*

Rhauil de Oliveira

Mónica JB Amorim

Inês Domingues

Amadeu MVM Soares

CESAM e Departamento de Biologia da  
Universidade de Aveiro.

\*vanessa.menezes@ua.pt

## INTRODUÇÃO

Os medicamentos veterinários (MVs) têm um papel importante na agropecuária em todo o mundo, garantindo a produção de alimento de boa qualidade e de custo reduzido para milhões de consumidores. Nos Estados Unidos da América (EUA), o mercado de medicamentos veterinários chega a movimentar 3.3 mil milhões de dólares por ano (Boxall et al., 2003b) e na União Europeia estima-se que o consumo anual de fármacos veterinários atinge as 6051 toneladas (Kools et al., 2008a).

Os MVs utilizados em todo o mundo são também comercializados em Portugal e têm sido utilizados em larga escala na indústria de bovinos, galináceos, suínos, aquicultura e apicultura. Em regiões com grande actividade agropecuária e menor disponibilidade em recursos hídricos, tal como a Região do Alentejo, a questão da contaminação ambiental pode futuramente vir a tornar-se um grave problema.

O presente artigo pretende ser um alerta para os problemas causados ao ambiente pelos MVs. Além disso, pretendemos abordar os prós e contras da utilização dos fármacos veterinários, os diferentes grupos de fármacos veterinários e respectivos modos de acção, o modo como estes compostos podem atingir os diferentes ecossistemas, o potencial ecotoxicológico dos mesmos e o modo como eles podem afectar os diferentes níveis tróficos. Veremos ainda como podemos avaliar os riscos ambientais ligados à utilização dos MVs e, por último, faremos uma abordagem das perspectivas futuras e recomendações para uso e gestão destes compostos.

## DIFERENTES GRUPOS DE MVs E MODOS DE ACÇÃO

Os MVs são utilizados na profilaxia e no tratamento de doenças na produção animal e em animais domésticos. Cada medicamento possui um modo de acção específico tendo como objectivo combater ou prevenir diferentes tipos de doenças nos animais. A classificação dos MVs é feita de acordo com a natureza química e diferentes efeitos biológicos. Segundo a classificação feita por Boxall et al. (2008), os principais grupos de MVs são:

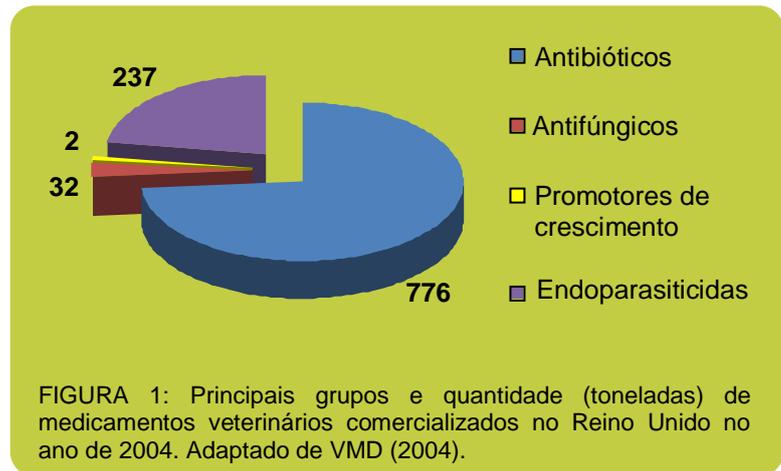
- **Parasiticidas:** estão subdivididos em três menores grupos denominados endoparasiticidas, ectoparasiticidas e endoectoparasiticidas. Endoparasiticidas são utilizados no combate de doenças geradas por parasitas internos tais como os vermes. Os ectoparasiticidas por sua vez estão envolvidos no tratamento dos parasitas externos tais como moscas, ácaros, pulgas e carrapatos. Os endoectoparasiticidas são compostos cujo objectivo inclui o tratamento tanto dos casos de infestação de parasitas internos quanto externos.
- **Antibióticos:** são substâncias que combatem ou diminuem o crescimento de bactérias nocivas aos animais. A entrada dos antibióticos nos ecossistemas pode gerar o desenvolvimento de bactérias resistentes, constituindo um risco acrescido para a saúde animal, humana e ambiental.
- **Antifúngicos:** ajudam no controlo da infestação de fungos e leveduras e podem ser aplicados oralmente ou por via dérmica. São também utilizados nas rações dos animais visto que previnem o aparecimento de fungos no alimento.
- **Hormonas:** são amplamente utilizadas para otimizar a reprodução e o crescimento de animais. As hormonas que actuam na reprodução podem estimular ou sincronizar a ovulação nos animais para reprodução, ou inibir a reprodução em animais destinados ao abate.

• **Promotores de crescimento:** Estas substâncias são principalmente utilizadas na indústria de produção animal, tal como os galináceos, para consumo humano. Estes compostos são adicionados ao alimento dos animais e auxiliam o processo de digestão (ex. anabolizantes, antibióticos, agentes de repartição de gorduras, etc.).

Só no ano de 2004, no Reino Unido, foram utilizadas 1047 toneladas de MVs entre os quais estão os antibióticos, antifúngicos, promotores de crescimento e endoparasiticidas (Figura 1) (VMD, 2004).

Apenas recentemente foram realizados estudos de detecção e avaliação de efeitos dos diferentes grupos de MVs no meio ambiente. Dentre os diversos grupos, as hormonas e os antibióticos têm

os seus efeitos nocivos para o ambiente bem estabelecidos (Lathers, 2001; Pugh, 2002; Janczak et al., 2009). Os antibióticos estão associados com o desenvolvimento de resistência em bactérias e as hormonas interferem no ciclo de vida de diversos organismos, sendo conhecidas como desreguladores/disruptores endócrinos uma vez que causam distúrbios em vias metabólicas relacionadas com o crescimento (acção na tiróide) e reprodução (acção nas gónadas).



## VIAS DE ENTRADA NOS ECOSISTEMAS

Durante a utilização, os fármacos veterinários e/ou os seus metabolitos podem contaminar os ecossistemas aquático e terrestre, de forma directa ou indirecta. A entrada dos MVs nos ecossistemas é dependente do tipo de composto e da forma pela qual é feita a administração do produto no tratamento animal.

Tal como representado na Figura 2, as diferentes vias de entrada podem ser: (1) aplicação de resíduos no solo para adubação; (2) contaminação directa do solo com fezes e urina de animais; (3) em menor escala, contaminação por fármacos utilizados no tratamento dos animais domésticos; (4) despejo inadequado das embalagens e medicamentos não utilizados; (5) contaminação aquática directa pela aplicação de fármacos em aquacultura (6) emissões para o meio aquático ou terrestre durante o processo de formulação e fabrico dos mesmos.

O aumento da produção animal para consumo humano em todo o mundo levou à intensificação do uso dos MVs. A potenciação da entrada dos compostos veterinários no ambiente dá-se principalmente devido à má utilização e/ou má gestão dos seus resíduos. O uso exagerado de medicamentos, ou seja, a aplicação de doses maiores do que as necessárias com intuito de otimizar a produção, destaca-se como um exemplo de má utilização. Enquanto isso, a aquacultura, o tratamento de rebanhos e a utilização dos resíduos da criação animal na agricultura são as vias de entrada dos MVs nos ecossistemas aquáticos e terrestres mais preocupantes. Assim sendo, as actividades anteriormente mencionadas, devem ser merecedoras de especial atenção por parte das autoridades reguladoras e da comunidade científica.

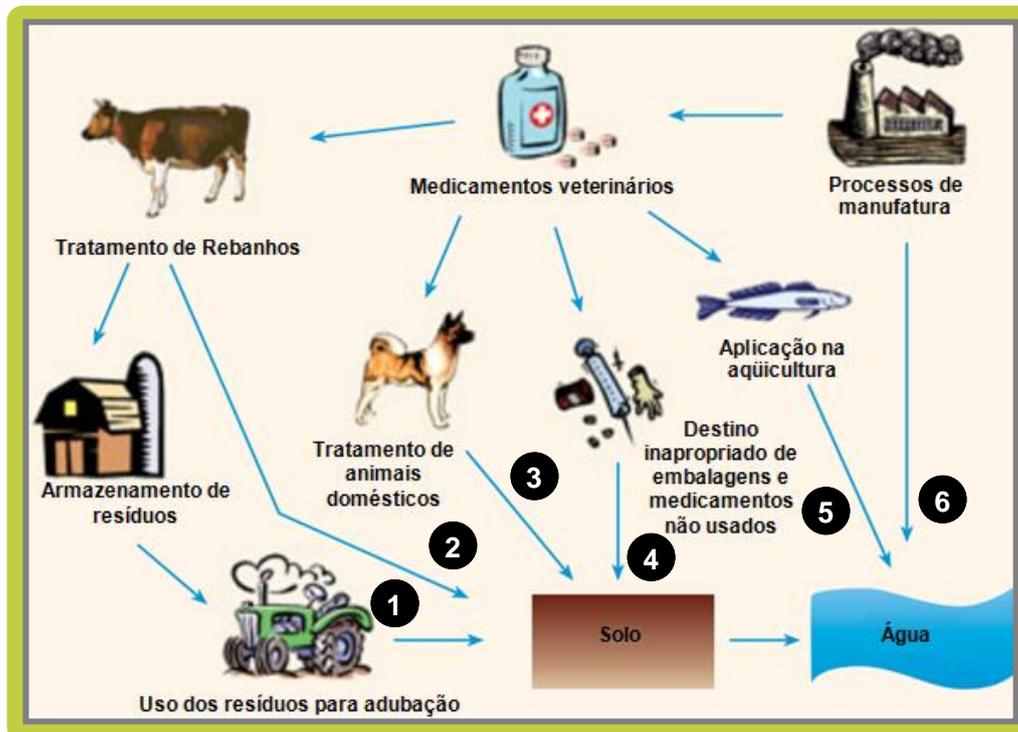


FIGURA 2: Vias de entrada dos fármacos veterinários no ambiente. Adaptado de Boxall (2004).

## POTENCIAL ECOTOXICOLÓGICO

Ao atingirem o meio aquático e terrestre, os medicamentos de uso veterinário podem afectar organismos não alvo, colocando em risco a saúde dos ecossistemas aquáticos e terrestres (Boxall, 2004). Os MVs têm alto potencial ecotoxicológico nos compartimentos aquáticos, pois têm efeito em doses baixas nos organismos desse ecossistema (Kools, 2008b). Além disso, os MVs são produzidos para actuar em vias metabólicas específicas, tais como receptores, canais iónicos e enzimas, Os quais muitas vezes estão presentes também em organismos não alvo, causando diversos efeitos nocivos tais como a diminuição da capacidade reprodutiva, alimentar, crescimento ou de fuga aos predadores.

Outros factores condicionantes do potencial ecotoxicológico dos MVs são a concentração e biodisponibilidade dos compostos nos ecossistemas. A descarga dos MVs no ambiente ocorre há várias décadas, mas os esforços de detecção e quantificação destes compostos no ambiente são recentes (Lindsey et al., 2001; Maurer et al., 2007; Schneider et al., 2007). Em geral, os estudos realizados a nível mundial indicam a contaminação generalizada de diversos compartimentos dos ecossistemas, especialmente ambientes aquáticos. Os MVs detectados nas amostras de água geralmente não ultrapassam os  $1 \text{ ng L}^{-1}$  (Barnes et al., 2002; Kolpin et al., 2002), no entanto, não há estudos suficientes que demonstrem que estas doses são inócuas para o ambiente.

A disponibilidade dos MVs depende das características físicas e químicas dos fármacos e dos seus metabolitos. A solubilidade é um dos parâmetros que influencia o transporte dos contaminantes de um compartimento ambiental para outro, enquanto que a capacidade de se ligar a outras partículas é um factor importante para determinar a biodisponibilidade. Outra característica importante é o tempo de degradação

dos MVs, que determina se o fármaco pode persistir nos ecossistemas por tempo prolongado causando efeitos crónicos nos organismos (Boxall et al., 2003b).

## EFEITO NOS DIFERENTES NÍVEIS TRÓFICOS

Denominam-se níveis tróficos as etapas da cadeia alimentar de passagem de energia entre os seres vivos, ou seja, cada nível trófico representa um grupo de organismos com os mesmos hábitos alimentares. Os níveis são definidos de acordo com o tipo de alimentação dos organismos, podendo ser classificados como produtores, consumidores, decompositores/detrítivos. Os MVs, quando introduzidos nos ecossistemas, podem causar um desequilíbrio ao longo desses diferentes níveis. As interações entre os diferentes organismos presentes num determinado ecossistema são a chave do seu equilíbrio. Alguns estudos têm sido realizados com a finalidade de conhecer os efeitos dos MVs nos diferentes níveis tróficos de modo a poder extrapolar para o nível do ecossistema, tendo em consideração a saúde ambiental e humana (Boxall et al., 2008).

Para avaliar o potencial ecotoxicológico de diferentes tipos de poluentes, incluindo os MVs, são utilizados diferentes organismos representativos dos ecossistemas contaminados (p.e. terrestres e aquático). Em ecossistemas terrestres recomenda-se a utilização de grupos taxonómicos representativos dos diferentes níveis tróficos que representem uma cadeia alimentar, como plantas (p.e. monocotiledóneas e dicotiledóneas), minhocas, artrópodes (moscas e colêmbolos) e a comunidade microbiana do solo. Na avaliação de efeitos em ecossistemas aquáticos alguns dos organismos teste mais utilizados são microorganismos (ex. bactérias e algas), invertebrados tais como as dâfnias, popularmente conhecidas como pulgas d'água, e vertebrados como *Danio rerio* comumente designado de peixe zebra (Van Der Ven, 2006; Pomati et al., 2007; Seibt et al., 2009). Tanto para organismos do solo quanto para organismos aquáticos já foram padronizados testes pela Organização para Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE) (Boxall et al., 2008).

## FORMAS DE AVALIAÇÃO DE RISCO DOS MVs

Em 2003, o potencial ecotoxicológico de aproximadamente 2000 produtos de uso veterinário não era conhecido (Boxall et al., 2003b). O uso contínuo e a falta de informação acerca dos MVs chamou a atenção da comunidade científica, que passou a intensificar o estudo e a pressionar as autoridades responsáveis no sentido de encontrarem novas metodologias para aumentar a capacidade de avaliação do risco de fármacos veterinários para a saúde humana e ambiente (Halling-Sorensen et al., 1998; Boxall et al., 2003a; Han et al., 2006; Van Der Ven, 2006; Boxall et al., 2008).

Actualmente têm sido desenvolvidas diversas iniciativas no intuito de assegurar a utilização dos MVs de uma forma que cause menos risco para o ambiente. Entre estas iniciativas incluem-se projectos (p.e. ERAPharm - *Environmental Risk Assessment of Pharmaceuticals*) e programas de cooperação internacional como p.e. o programa VICH (*International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Product*), uma iniciativa entre a União Europeia, Japão e Estados Unidos da América, que tem como objectivo estabelecer requisitos para o registo e utilização.

Na União Europeia, a avaliação do risco ecotoxicológico dos MVs é feita seguindo os protocolos definidos pela EMEA (*European Medicines Agency*). O processo de avaliação de risco ecológico dos MVs tem duas etapas principais, tal como os outros tipos de poluentes ambientais. A primeira etapa inclui a formulação do problema (análise da exposição e dos efeitos dos compostos químicos no ambiente) e a segunda, a caracterização do risco (classificação, análise, redução e monitorização) (Figura 3).



FIGURA 3: Esquema representativo do sistema de avaliação de risco ecológico de poluentes no ambiente. Adaptado de Soares (2006).

Na etapa de formulação do problema são identificados os riscos dos MVs, através da avaliação da exposição e dos efeitos dos compostos químicos no ambiente. A avaliação da exposição dos MVs é baseada no cálculo da

concentração esperada dos mesmos no meio ambiente. Para prever a concentração ambiental utilizam-se modelos matemáticos que têm em consideração dados relativos à quantidade utilizada e às características físicas e químicas dos MVs (ex. degradação, transporte, movimentação e transformação). Para a avaliação da exposição dos MVs podem também utilizar-se dados farmacológicos, os quais reflectem possíveis danos específicos, tais como disrupção hormonal, disfunção no metabolismo energético ou nervoso, etc. Quando a concentração ambiental prevista dos MVs não ultrapassa  $100 \mu\text{g Kg}^{-1}$  de solo ou  $0.01 \mu\text{g L}^{-1}$  de água a avaliação de risco termina nesta fase (VICH, 2000, 2004). No entanto, se os valores previstos no ambiente ultrapassarem os limites mínimos permitidos, serão requeridos ensaios a outros níveis, através de testes ecotoxicológicos em organismos ecologicamente representativos dos ecossistemas com a finalidade de determinar as concentrações de efeito tóxico dos MVs. Recomendam-se testes adicionais, p.e. com organismos colonizadores do estrume (Figura 4) tais como o ensaio do escaravelho (OECD, 2008a e OECD 2008b).



FIGURA 4: Escaravelho juvenil (esquerda) e escaravelho adulto (direita). Imagens gentilmente cedidas por Jörg Römbke.

Os MVs têm que ser testados antes da sua comercialização. A análise do risco ecológico abrange, além da avaliação do risco ambiental, outras questões tais como: factores económicos, sociais e políticos e avaliações custo-benefício. Após a classificação e análise de risco, procede-se à redução, através de diversas alternativas. Por último, a monitorização da utilização e da entrada dos compostos no ambiente deve ser atentamente vigiada e regulamentada, de forma a também ajudar na redução do risco. O problema da contaminação ambiental por MVs pode ser minimizado com o desenvolvimento de técnicas mais eficazes para remoção dos MVs dos resíduos domésticos e da produção animal. É importante salientar que para um controlo mais eficaz ao nível da contaminação ambiental, além da comunidade científica, é importantíssimo o envolvimento das autoridades reguladoras. Este envolvimento pode ser através da fiscalização ambiental e promoção de actividades de formação de trabalhadores da área da produção animal.



### CASO DE ESTUDO: O PROBLEMA DA IVERMECTINA

As avermectinas, são moléculas com forte actividade anti-helmíntica, descobertas no final da década de 70 pelo cientista Richard W. Burg, tendo procedido ao seu isolamento a partir do fungo *Streptomyces avermitilis* (Burg et al., 1979). Num curto período de tempo foram identificadas várias moléculas da família das avermectinas (lactonas macrolíticas), todas derivadas da fermentação do fungo *Streptomyces avermitilis*. Dentro as principais lactonas macrolíticas estão a ivermectina, doramectina, abamectina, emamectina e eprinomectina, as quais actualmente estão presentes em vários MVs.

A actividade anti-helmíntica da ivermectina no sistema nervoso de invertebrados colocou-a entre os compostos mais usados no combate a endoparasitas e ectoparasitas, nemátodes e artrópodes, respectivamente. A introdução no mercado da ivermectina revolucionou a indústria de MVs em todo o mundo devido à sua eficiência no controlo de infestações de parasitas, sendo ainda hoje aplicada no tratamento de bovinos, suínos, cães, ovinos e peixes. Actualmente, existem inúmeros estudos acerca do uso da ivermectina e outras avermectinas no tratamento de diversas doenças em seres humanos (Geary, 2005).

A ivermectina actua no sistema nervoso dos parasitas através dos canais de cloro, que por sua vez são controlados pelo glutamato (presente somente em artrópodes e nemátodes) promovendo a hiperpolarização dos neurónios e conseqüentemente provocando distúrbios nas transmissões nervosas (Figura 5). Deste modo, as avermectinas causam perda da coordenação motora, paralisia e morte dos parasitas (Geary 2005). Actualmente estão já descritos efeitos adversos da ivermectina em muitos vertebrados e invertebrados (Davies et al., 1997; Tremblay e Wratten 2002).

Vários estudos demonstram o uso extensivo da ivermectina na produção animal e a sua entrada nos ecossistemas pelas vias já descritas anteriormente. O primeiro impacto da ivermectina nos ambientes terrestres ocorre directamente em organismos que habitam as fezes de animais (ex. coleópteros e dípteros) os quais têm um papel fundamental na decomposição e reciclagem da matéria orgânica. Já no solo, a ivermectina causa distúrbios na reprodução e sobrevivência de outros organismos não alvo (p.e. anélídeos, artrópodes). Os efeitos adversos das avermectinas podem variar desde períodos de dias ou meses, uma vez que esta persiste no solo por períodos de 14 a 217 dias, e são utilizadas com regularidade no tratamento de

animais (Tremblay e Wratten, 2002; Edwards et al., 2001). Nos ecossistemas aquáticos a ivermectina afecta principalmente algas e crustáceos em doses muito baixas. Existem ainda diversas descrições na literatura de efeitos inesperados da ivermectina em peixes (Grant e Briggs, 1998; Tremblay e Wratten, 2002; Katharios et al., 2004).

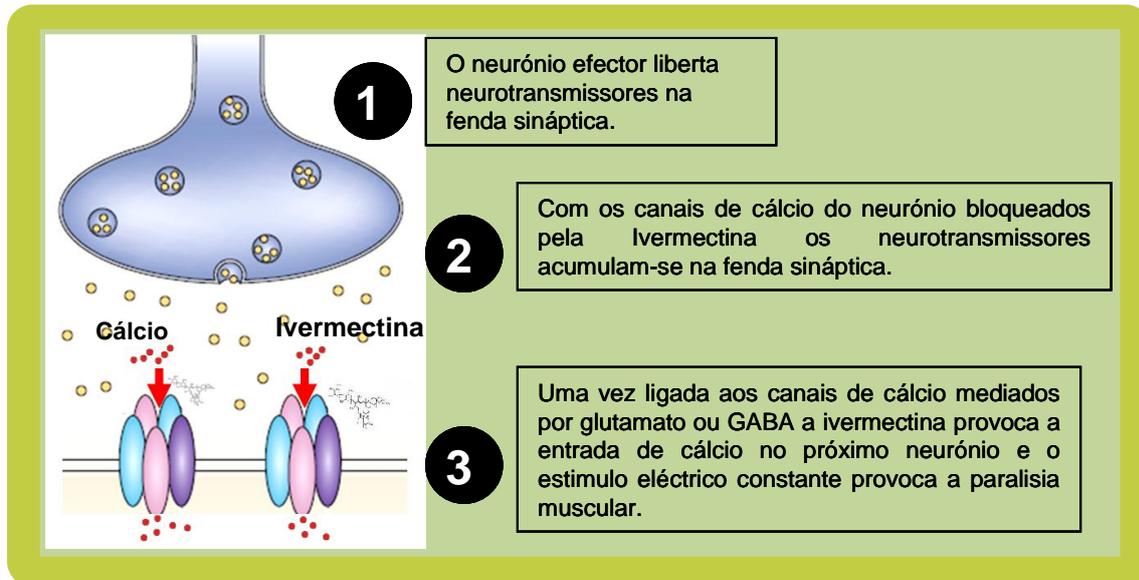


FIGURA 5: Modo de acção da ivermectina nos neurónios gabaminérgicos e nos neurónios mediados por glutamato. Adaptado de Tretter e Moss (2008).

O perfil de toxicidade dos diferentes grupos das avermectinas tem sido exaustivamente estudado nos últimos anos. Apesar do aumento do número de estudos, várias questões continuam sem resposta e, deste modo, torna-se difícil uma avaliação mais detalhada do risco das avermectinas para o ambiente. São necessários mais estudos sobre os efeitos das avermectinas na reprodução, ciclo de vida e vias metabólicas para uma melhor compreensão do seu modo de acção e conseqüentemente uma melhor avaliação de risco.

## RECOMENDAÇÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS PARA A UTILIZAÇÃO E GESTÃO DOS MVs

Os MVs são muito importantes no combate de doenças em animais e na produção de alimentos, garantindo o bem-estar animal e humano. O uso destes compostos, no entanto, deve ser feito com precaução e atenção aos diversos problemas que o mau uso ou má gestão dos resíduos pode causar na saúde ambiental e humana. Muitos estudos têm apontado os vários problemas causados pelos MVs nos ecossistemas, entre os mais comuns a disrupção endócrina, o aumento da resistência bacteriana e a diminuição de riqueza e diversidade de espécies. Contudo, muitas questões continuam sem esclarecimento, entre as quais se destacam as seguintes:

- *Quais serão os efeitos a longo prazo dos MVs no ambiente e qual a melhor forma de os avaliar utilizando testes de laboratório?* Apesar da crescente informação disponível sobre os efeitos dos MVs nos ecossistemas, são retratados geralmente efeitos imediatos ou de curto tempo de exposição num determinado organismo ou ecossistema. É necessário o aprofundamento da investigação científica nesta

área, incluindo p.e. estudos com exposições durante o ciclo de vida completo e que avaliem efeitos crónicos (p.e. na reprodução, crescimento).

- *Quais são os efeitos das misturas de MVs e como é que as suas interacções podem diminuir ou potenciar danos nos ecossistemas?* De um modo geral, os MVs são administrados juntamente com outros compostos veterinários para reforçar a protecção contra doenças em animais. Ao serem administrados em misturas, estes também chegam ao ambiente dessa forma podendo interagir uns com os outros ou até mesmo com outras substâncias que possam estar presentes no ambiente, tais como detergentes e desinfectantes utilizados na produção animal. Deste modo, podem causar efeitos diferentes dos previstos pelos métodos tradicionais de avaliação de ecotoxicidade, sendo recomendada uma abordagem que inclua também a avaliação de misturas de MVs.

- *Tendo em vista o modo de acção específico dos fármacos, quais são os métodos mais relevantes para a determinação do risco dos fármacos veterinários nos ecossistemas?* Por terem mecanismos de acção específicos, os métodos tradicionais de avaliação de efeito podem subestimar o risco de alguns MVs para o ambiente. Estão a ser estudadas algumas alternativas para uma correcta previsão do risco dos MVs entre as quais p.e. a transposição de conhecimentos da farmacologia para a ecotoxicologia. Para além disso, inclui-se o desenvolvimento de técnicas que permitam a caracterização dos efeitos subletais dos MVs. Destaca-se p.e. a ecotoxicogenómica, que une a ecotoxicologia e técnicas de biologia molecular, constituindo ferramentas importantes e que abrem novas portas à caracterização dos mecanismos de acção dos MVs em organismos não alvo.

É importante ressaltar também que em muitos casos os MVs são utilizados desnecessariamente, visando apenas aumentar os lucros e a produção animal sem considerar os possíveis impactos ambientais e na saúde humana. É necessária uma actuação conjunta da comunidade científica, produtores animais e autoridades reguladoras para minimizar o problema da contaminação ambiental por MVs.

---

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Barnes KK, Kolpin D, Meyer MT, Thurman EM, Furlong ET, Zaugg SD, Barber LB (2002). Water-quality data for pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999-2000. *Environmental Science & Technology* 36(6): 1202-1211.

Boxall ABA, Fogg LA, Kay P, Blackwell PA, Pemberton EJ, Croxford A (2003a). Prioritisation of veterinary medicines in the UK environment. *Toxicology Letters* 142: 207-218.

Boxall ABA, Kolpin D, Halling-Sorensen B, Tolls J (2003b). Are Veterinary Medicines causing Environmental Risks? *Environmental Science & Technology* 1: 287-294.

Boxall ABA (2004). The environmental side effects of medication - How are human and veterinary medicines in soils and water bodies affecting human and environmental health? *Embo Reports* 5: 1110-1116.

Burg RW, Miller BM, Baker EE, Birnbaum J, Currie SA, Hartman R, Kong YL, Monaghan RL, Olson G, Putter I, Tunac JB, Wallick H, Stapley EO, Oiwa R, Omura S (1979). Avermectins, new family of potent anthelmintic agents - producing organism and fermentation. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 15: 361-367.

Boxall ABA, Crane M, Corsing C, Eirkson C, Tait A (2008). Uses and inputs of veterinary medicines in the environment. In: M Crane, ABA Boxall, K Barret, Veterinary Medicines in the Environment. SETAC Press, Florida, 7-17 pp.

Davies IM, McHenry JG, Rae GH (1997). Environmental risk from dissolved ivermectin to marine organisms. *Aquaculture* 158: 263-275.

Edwards CA, Atiyeh RM, Römbke J (2001). Environmental impact of avermectins. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology* 171: 111-137.

- Geary TG (2005). Ivermectin 20 years on: maturation of a wonder drug. *Trends in Parasitology* 21: 530-532.
- Grant A, Briggs AD (1998). Use of ivermectin in marine fish farms: Some concerns. *Marine Pollution Bulletin* 36: 566-568.
- Halling-Sorensen B, Nielsen SN, Lanzky PF, Ingerslev F, Lutzhoft HCH, Jorgensen SE (1998). Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment - A review. *Chemosphere* 36: 357-394.
- Han GH, Hur HG, Kim SD (2006). Ecotoxicological risk of pharmaceuticals from wastewater treatment plants in Korea: Occurrence and toxicity to *Daphnia magna*. *Environmental Toxicology and Chemistry* 25: 265-271.
- Janczak AM, Torjesen P, Rettenbacher S (2009). Environmental effects on steroid hormone concentrations in laying hens' eggs. *Acta Agriculturae Scandinavica Section A - Animal Science* 59: 80-84.
- Katharios P, Pavlidis M, Iliopoulou-Georgudaki J (2004). Accumulation of ivermectin in the brain of sea bream, *Sparus aurata* after intraperitoneal administration. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 17: 9-12.
- Kolpin DW, Furlong ET, Meyer MT, Thurman EM, Zaugg SD, Barber LB, Buxton HT (2002). Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in US streams, 1999-2000: A national reconnaissance. *Environmental Science & Technology* 36: 1202-1211.
- Kools SAE, Boxall ABA, Moltmann JF, Bryning G, Koschorreck J, Thomas KA (2008b). Ranking of European veterinary medicines based on environmental risks. *Integrated Environmental Assessment and Management* 4: 399-408.
- Kools SAE, Moltmann JF, Knacker T (2008a). Estimating the use of veterinary medicines in the European Union. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 50: 59-65.
- Lathers CM (2001). Role of veterinary medicine in public health: Antibiotic use in food animals and humans and the effect on evolution of antibacterial resistance. *Journal of Clinical Pharmacology* 41: 595-599.
- Lindsey ME, Meyer M, Thurman EM (2001). Analysis of trace levels of sulfonamide and tetracycline antimicrobials, in groundwater and surface water using solid-phase extraction and liquid chromatography/mass spectrometry. *Analytical Chemistry* 73: 4640-4646.
- Maurer M, Escher BI, Richle P, Schaffner C, Alder AC (2007). Elimination of beta-blockers in sewage treatment plants. *Water Research* 41: 1614-1622.
- OECD (2008a). Determination of developmental toxicity of a test chemical to dipteran dung flies (*Scathophaga stercoraria* L. (Scatophagidae), *Musca autumnalis* De Geer (Muscidae)) (OECD Guideline for the testing of chemicals 228). Organisation for Economic Co-Operation and Development, Paris.
- OECD (2008b). Guidance document on the determination of the toxicity of a test chemical to dung beetles. Organisation for Economic Co-Operation and Development, Paris (Draft).
- Pomati F, Cotsapas CJ, Castiglioni S, Zuccato E, Calamari D (2007). Gene expression profiles in zebrafish (*Danio rerio*) liver cells exposed to a mixture of pharmaceuticals at environmentally relevant concentrations. *Chemosphere* 70: 65-73.
- Pugh DM (2002). The EU precautionary bans of animal feed additive antibiotics. *Toxicology Letters* 128: 35-44.
- Schneider MK, Stamm C, Fenner K (2007). Selecting scenarios to assess exposure of surface waters to veterinary medicines in Europe. *Environmental Science & Technology* 41: 4669-4676.
- Seibt KJ, Oliveira RD, Rico EP, Dias RD, Bogo MR, Bonan CD (2009). Antipsychotic drugs inhibit nucleotide hydrolysis in zebrafish (*Danio rerio*) brain membranes. *Toxicology in Vitro* 23: 78-82.
- Soares AMVM (2006). Slide da disciplina de Principios de Toxicologia e Ecotoxicologia ministrada ao Mestrado em Ecotoxicologia da Universidade de Aveiro. Universidade de Aveiro, Portugal.
- Tremblay LA, Wratten SD (2002). Effects of ivermectin in dairy discharges on terrestrial and aquatic invertebrates. Department of Conservation, Wellington, New Zealand. 1-13 pp (Science Internal Series).
- Tretter V, Stephen JM (2008). GABA<sub>A</sub> receptor dynamics and constructing GABAergic Synapses. *Frontiers in Molecular Neuroscience* 1: article 7.
- Van Der Ven K (2006). Toxicity identification and evaluation of neuro-active chemicals in zebrafish (*Danio rerio*). PhD Thesis, University of Antwerpen, Antwerpen.
- VICH (2000). Environmental impact assessment (EIAs) for veterinary medicinal products (VMPs) - Phase I. VICH Guideline 6, Brussels - Belgium.
- VICH (2004). Environmental impact assessments for veterinary medicinal products. - Phase II. VICH guideline 6, Brussels - Belgium.
- VMD (2004). Sales antimicrobials product authorised for use as a veterinary medicines, antiprotozoals, antifungals, growth promoters and coccidiostats in the UK in 2004. Veterinary Medicine Directorate, United Kingdom, 37pp.