



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

RESÍDUOS FARMACÊUTICOS NO AMBIENTE

Trabalho submetido por
Ana Rita Afonso Rodrigues
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Professor Doutor Álvaro Lopes

Outubro de 2013

Aos pais, irmão e restante família,
que sempre acreditaram em mim e me acompanharam neste percurso.

“O nosso destino está de acordo com os nossos méritos.”

Albert Einstein

Agradecimentos

Após cinco anos de dedicação chegou o momento tão aguardado.

Primeiramente quero agradecer a ajuda e cooperação do meu orientador, o Prof. Doutor Álvaro Lopes pelo conhecimento que me transmitiu e ajuda prestada, tal como aos honrados Professores e restante Academia que contribuíram para a minha formação.

A todos os meu amigos e companheiros de curso, dos quais destaco Ana Luísa Barroco, Ana Sofia Figueiredo, Joana Lourenço, João Aguiar, Sílvia Martins, Tânia Martins e Vanessa Gervásio. A todos eles agradeço por me terem apoiado sempre no nosso percurso académico, que nos uniu de tal forma que com certeza perdurará uma forte amizade e companheirismo.

Não esquecendo dos sempre fieis e companheiros amigos: Cláudia Nicolau, Hugo Duarte, Inês Marques, Inês Peres e Tiago Catarino. Que de uma forma ou de outra estiveram sempre a meu lado, nos bons e nos maus momentos. E claro, todos aqueles que por outros motivos a vida nos afastou mas que sempre estarão na minha memória e no meu coração.

E por fim, os mais importantes. Não existem palavras que demonstrem a minha gratidão à minha família. Principalmente aos meus pais, Maria José e José e irmão Nuno. Eles que por mim tudo fizeram e me proporcionaram a possibilidade de realizar um dos meus sonhos. Obrigada por me acompanharem neste percurso que é a vida. A todos os familiares que infelizmente já não puderam assistir a esta conquista, mas que sempre estarão no meu coração.

A Todos o meu sincero Obrigado!

Saudações Académicas

Ana Rita Afonso Rodrigues

Outubro de 2013

Resumo

Os medicamentos são “moléculas químicas” largamente utilizadas na prática clínica humana e veterinária, o que conduz a uma inevitável introdução contínua desta classe de contaminantes no meio ambiente.

Foi no final da década de 70 que se realizaram os primeiros estudos sobre a presença de fármacos em efluentes de Estações de Tratamento de Águas Residuais. No entanto, apenas nos últimos 15 anos, a presença destes contaminantes ambientais se tornou numa questão emergente.

O conhecimento atual sobre a presença de resíduos farmacêuticos no ambiente é, em grande parte, atribuível aos avanços tecnológicos a nível das técnicas de análise decorridas ao longo dos últimos anos, que tornam possível a deteção e identificação destes compostos.

São várias as vias que explicam a ocorrência destes produtos no meio ambiente. Sendo considerada como principal a ineficácia dos processos de tratamento das águas residuais, em que estes compostos não são totalmente removidos, o que faz com que estejam presentes em todo o mundo, nos efluentes das estações de tratamento, em águas superficiais, subterrâneas e na água potável.

Os fármacos possuem características que os tornam resistentes à degradação no meio ambiente, ficando este suscetível aos seus efeitos. Apesar de serem encontrados em quantidades vestigiais ($\mu\text{g/L}$ e ng/L) e de pouco se conhecer sobre o seu impacto a longo prazo na saúde ambiental e humana, a sua ocorrência generalizada no ambiente aquático, inclusive na água potável, aumentou a preocupação sobre os seus efeitos sobre os ecossistemas e saúde pública.

Como tal, um desafio emergente para as ciências ambientais é conseguir reduzir a presença destes compostos no ambiente, através medidas que reduzam o descarte inadequado de medicamentos e remoção eficaz destes nas estações de tratamento.

Palavras-chave: Avaliação de risco ambiental, Contaminantes orgânicos emergentes, Compostos farmacêuticos, Resíduos farmacêuticos no ambiente.

Abstract

Drugs are “chemical entities” that are widely used in human and veterinary clinical practice which make them an inevitable emergent class of contaminants in the environment.

During the late 70s researchers made the first studies regarding the presence of pharmaceuticals in wastewater treatment plant. However, only in the last 15 years, the presence of environmental contaminants became a rising problem.

In recent years, technological advances and current knowledge in this field has contributed to the detection and identification of pharmaceutical residues in the environment.

There are several ways to explain the occurrence of these products into the environment. The major way is the ineffectiveness of the sewage treatment, in which these compounds aren't completely removed, contributing to its presence worldwide, in wastewater treatment plants, into surface water, groundwater and drinking water.

The drugs have characteristics that make them resistant to degradation in the environment, becoming susceptible to this effect. Beside the fact they are found in extremely small amounts ($\mu\text{g/L}$ and ng/L) and little is known about their long-term impact on human and environmental health, its widespread occurrence in the aquatic environment, including drinking water, contributes for the concern about its effects on ecosystems and public health.

An emerging challenge in this area is to reduce the presence of these compounds in the environment, through measures that reduce the improper disposal of medications and induce the effective removal in wastewater treatment plants.

Keywords: Environmental risk assessment, emerging organic contaminants, pharmaceutical compounds, pharmaceutical residues in the environment.

Índice Geral

Índice Figuras.....	11
Índice Fórmulas	12
Índice Tabelas	13
Lista de Abreviaturas	15
Capítulo 1. Introdução.....	19
1.1. Ciclo de Vida do Medicamento.....	26
Capítulo 2. Presença de fármacos no ambiente.....	29
2.1. Metabolismo e excreção.....	31
2.2. Descarte indevido de medicamentos	32
2.3. Resíduos de fármacos na agricultura e aquicultura.....	35
2.4. Descargas provenientes da indústria	36
2.5. Hospitais.....	38
Capítulo 3. Degradação dos Resíduos Farmacêuticos	39
3.1. Em Estações de Tratamento de águas Residuais (ETAR).....	39
3.2. No Ambiente	41
Capítulo 4. Detecção qualitativa e quantitativa de fármacos no ambiente	47
4.1. Técnicas de deteção.....	49
Capítulo 5. Caso Português.....	57
5.1. Exemplos de estudos em Portugal.....	57
5.1.1. Análise das tendências espaciais e temporais de distribuição de seis fármacos no Rio Douro por Madureira <i>et al.</i> (2010)	57
5.1.2. Análise de produtos farmacêuticos em cinco estações de tratamento de águas residuais em Portugal por Salgado <i>et al.</i> (2010).....	59

5.1.3. Quantificação da Carbamazepina em amostras recolhidas da Ria de Aveiro, por Calisto <i>et al.</i> (2011)	59
5.2. Legislação Nacional	60
Capítulo 6. Ecotoxicologia	63
6.1. Consequências	66
Capítulo 7. Avaliação de Risco Ambiental	73
Capítulo 8. O que pode ser feito	81
8.1. Descarte adequado de medicamentos	82
8.1.1. Caso Português – Valormed	82
8.2. Uso racional de medicamentos	84
8.3. Novas técnicas de tratamento das águas residuais	85
Capítulo 9. Conclusão	87
Capítulo 10. Bibliografia	89
Anexo 1. Notícias publicadas na imprensa nacional	

Índice Figuras

Figura 1. Evolução do Consumo total de medicamentos em Portugal e na Europa na década de 2000-2010.	21
Figura 2. Publicações na última década sobre a ocorrência de produtos farmacêuticos em várias matrizes de água	22
Figura 3. Classes terapêuticas detetada no meio ambiente, expresso em percentagem relativa.....	23
Figura 4. Possíveis vias de introdução de fármacos no meio ambiente.....	24
Figura 5. Circuito interativo do Medicamento de Uso Humano.....	26
Figura 6. Vias possíveis de entrada e dispersão de compostos farmacêuticos no meio ambiente.....	30
Figura 7. Reações de fase I e fase II da metabolização	31
Figura 8. Resumo dos processos de formação de metabolitos e produtos de transformação.....	45
Figura 9. Grau de hidrofiliicidade e hidrofobicidade de alguns fármacos.....	50
Figura 10. Faixa de aplicação da HPLC e GC para determinação de poluentes orgânicos emergentes baseados nas suas propriedades físico-químicas: polaridade e volatilidade.....	51
Figura 11. Métodos analíticos aplicados para detetar produtos farmacêuticos em matrizes aquosas	52
Figura 12. Esquematização das várias etapas de preparação da amostra para análise cromatográfica	53
Figura 13. Principais etapas do processo de avaliação de risco ambiental.....	79
Figura 14. Resumo das operações do sistema Valormed.....	83
Figura 15. Quantidade de embalagens recolhidas pelo SIGREM de 2006 a 2011	84
Figura 16. Exemplo de um mote publicitário do Valormed	84

Índice Fórmulas

Fórmula 1. Cálculo do PEC_{água superficial}74

Fórmula 2. Cálculo do PEC_{superfície da água} no nível B de avaliação de Fase II76

Índice Tabelas

Tabela 1. Principais classes de poluentes orgânicos emergentes.....	19
Tabela 2: Percentagem de fármaco excretado inalterado.....	32
Tabela 3. Principais formas de descarte de medicamentos no estudo de Tong <i>et al.</i> ..	34
Tabela 4. Exemplos de Log Kow e Log Koc de alguns fármacos.....	43
Tabela 5. Exemplos de processos de remoção de produtos farmacêuticos em águas superficiais	44
Tabela 6. Resumo de compostos farmacêuticos detetados na água potável em todo o mundo	48
Tabela 7: Proposta de inclusão do 7 α -Ethinilestradiol, o 17 β -Estradiol e do Diclofenac e suas respectivas normas de qualidade ambiental	61
Tabela 8. Estudos físico-químicos requeridos na Fase II da Parte A.....	75
Tabela 9. Estratégias de redução da quantidade de fármacos que entram no meio ambiente.....	81

Lista de Abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução do Mercado

AINEs – Anti-Inflamatórios Não-Esteróides

ATC – *Anatomical Therapeutic Chemical Code*

Capacidade stp – Capacidade do local de estação de tratamento de esgoto

COX - Cicloxigenase

DDT – Dicloro-Difenil-Tricloroetano

DE – Desreguladores Endócrinos

DOSE ai – Dose diária máxima de substância ativa consumida

DT₅₀ - Semivida de degradação

EDTA – Ácido Etilenodiaminico tetra-acético

ELISA – *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*

Elocal água – local de emissão das águas residuais

EMA – *European Medicines Agency*

EPAL – Empresa Portuguesa das Águas Livres, SA.

ERA – *Environmental Risk Assessment*

ESI – *Electrospray*

ETAR – Estações de Tratamento de Águas Residuais

EUA – Estados Unidos da América

FF – Forma Farmacêutica

Fpen – Percentagem de penetração no mercado

Fstp – Fração de emissão para águas superficiais

GC – Cromatografia Gasosa

GC-MS – Cromatografia gasosa com espectrometria de massa

GC-MS/MS – Cromatografia gasosa com espectrometria de massa em tandem

GROQUIFAR – Associação de Grossistas de Produtos Químicos e Farmacêuticos.

I&D – Investigação e Desenvolvimento

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

K_{OC} – Coeficiente de adsorção ao carbono orgânico

K_{OW} – Coeficientes de partição octanol-água

LC – Cromatografia Líquida

LC-MS – Cromatografia líquida com espectrometria de massa

LC-MS/MS – Cromatografia líquida com espectrometria de massa em tandem

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MS – Espectrometria de Massas

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

MTD – Dose Terapêutica Mínima

MUV – Medicamento de Uso Veterinário

NOEC – Concentração com efeito observável

NQA – Normas de Qualidade Ambiental

NQA-MA – Norma de Qualidade Ambiental expressa em valor Médio Anual

OECD - *Organisation for Economic Co-operation and Development*

OMS – Organização Mundial de Saúde

PAH – Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos

PBT – Persistente, Bioacumulável e Tóxico

PCB – Bifenilos Policlorados

PEC – Concentração ambiental prevista

PEC _{água superficial} – Concentração prevista da substância em águas superficiais

PNEC – Concentração sem efeito previsível

PNEC_{água} – Concentração sem efeito previsível na água

PNEC_{águas subterrâneas} – Concentração sem efeito previsível na água subterrânea

PNEC_{microrganismo} – Concentração sem efeito previsível em microrganismo

POE – Poluente Orgânico Emergente

RCM – Resumo das Características do Medicamento

SIGREM – Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos

SNS – Sistema Nacional de Saúde

SPE – Extração em fase sólida

SPME – Microextração em fase sólida

STP – Estação de Tratamento de Esgoto

TGD – *European Technical Guidance*

UV – Ultravioleta

Valormed – Sociedade responsável pela gestão dos resíduos de embalagens e medicamentos fora de uso, LDA

vPvB – Muito persistente e muito bioacumulativa

VTG – Vitelogenina

WASTEWinhab – Quantidade de água residual por habitante e por dia

Capítulo 1. Introdução

Os produtos químicos são amplamente produzidos e utilizados pela sociedade em larga escala para as mais variadas aplicações. Nos últimos anos, a sua utilização descontrolada tem despertado o interesse e preocupação com a sua produção, consumo e eliminação. Isto porque com o aumento do conhecimento que as últimas décadas têm proporcionado, tem-se percebido que estes apresentam desvantagens. Da sua produção, utilização e consumo pela população são gerados resíduos que podem afectar de forma negativa o meio ambiente (Fram & Belitz, 2011; Kolpin *et al.*, 2002; Silva & Collins, 2011).

Recentemente, tem surgido o interesse pelos compostos farmacêuticos, produtos de cuidados pessoais e variados compostos denominados de desreguladores endócrinos, como contaminantes dos ecossistemas. É denominado por Poluente Orgânico Emergente (POE) ou contaminante emergente, qualquer composto químico que apresente potencial para afetar a saúde humana e ambiental (Pal, Gin, Lin & Reinhard, 2010). Na Tabela 1 estão descritas as principais classes de poluentes orgânicos emergentes, tratando-se de uma delas os produtos farmacêuticos.

Tabela 1. Principais classes de poluentes orgânicos emergentes (Adaptado de Silva & Collins, 2011).

	Classe	Exemplos
Produtos Farmacêuticos	Antibióticos (Uso humano ou veterinário)	Clorotetraciclina, Eritromicina, Sulfametoxazol, Lincomicina, Trimetoprim
	Analgésicos e Anti-inflamatórios	Ácido Acetilsalicílico, Diclofenac, Paracetamol, Cetoprofeno, Paracetamol, Ibuprofeno
	Fármacos de atuam no Sistema Nervoso Central	Diazepam, Fluoxetina, Carbamazepina, Paroxetina
	Antidislipídemicos	Bezafibrato, Fenofibrato, Ácido clofbrico
	β -Bloqueadores	Atenolol, Propanolol, Metoprolol, Betaxolol
	Meios de Contraste	Iopamidol, Diatrizoato, Iopromida, Iomeprol
	Contraceptivos	Etinilestradiol, Desogestrel, Mestranol
Produtos de Higiene Pessoal	Fragrâncias	Almíscares nitrados, policíclicos e macrocíclicos
	Protetores solares	Benzofenonas, Parabenos

	Repelente de insetos	N-N-dietiltoluamida
	Antissépticos	Triclosan, Clorofeno
Interferentes endócrinos	Retardantes de chama	Difenil éteres polibromados (PBDE)
	Aditivos industriais	Ácido Etilenodiaminico tetra-acético (EDTA), Ácido Nitriloacético (NTA)
	Surfactantes (não iônicos)	Alquilfenóis lineares, Carboxilados (SPC) e etoxilados (APEO), Compostos perfluorados
	Aditivos de gasolina	Metil-r-butil éter (MTBE)
	Inibidores de corrosão	Benzotriazóis, Benzotiazóis
	Hormonas naturais	17 β -Estradiol, Progesterona, Testosterona, Estrona
	Pesticidas, inseticidas	Atrazina, Clordano, Dieldrin, Hexaclorobenzeno
	Hidrocarbonetos poliaromáticos (PAH)	Benzo[a]pireno, Fluoranteno, Antraceno, Naftaleno
	Bifenilaos policloradas (PCB)	3,3', 4,4' – tetraclorobifenil (PCB 77), 3,4,4',5 tetraclorobifenil (PCB 81)
	Ftalatos	Dietilftalato, Dibitultalato
	Dioxinas e Furanos	2,3,7,8-tetracloro- <i>p</i> -dioxina (2,3,7,8-TCDD)
Drogas de abuso	Anfetaminas, Cocaína, tetra-hidrocanabinol, 3,4-metileno-dioximetanfetamina (MDMA)	

O medicamento tem vindo a assumir ao longo do tempo um importante papel na manutenção da saúde da população (Lopes, 2004). Como resultado da melhoria da assistência médica e, conseqüentemente, aumento da esperança média de vida da população (Pharmaceutical Input and Elimination from Local Sources, 2010). Tais acontecimentos conduziram à crescente utilização de medicamentos (Figura 1) como resultado da sua utilização quer na prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças (Estatuto do Medicamento, 2006).

A nível mundial, o consumo anual *per capita* de produtos farmacêuticos é de 15g e três a dez vezes superior nos países desenvolvidos, isto é, 50 a 150 g (Pal *et al.*, 2010).

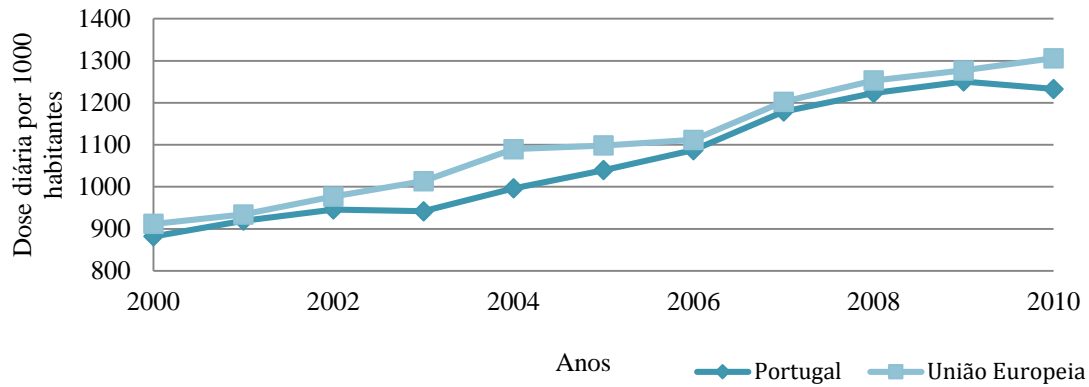


Figura 1. Evolução do consumo total de medicamentos em Portugal e na Europa na década de 2000-2010 (Adaptado de Apifarma, 2012).

Em Portugal, durante o ano de 2012, foram consumidas aproximadamente 243 milhões de embalagens de medicamentos, em ambulatório, mais 5,8 milhões do que em 2011. Representando um total de 2 599,8 milhões de euros (Infarmed, 2012). Em relação ao mercado de saúde animal, este representava em 2011 em Portugal 81,509 euros e quase 4,5 milhões de euros na europa (Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica, 2012).

No que respeita a medicamentos de uso humano, os mais vendidos (em % de embalagens) em Portugal são os ansiolíticos, sedativos e hipnóticos (7,2%) e os analgésicos e antipiréticos (7%). Sendo a substância com maior número de embalagens vendidas o paracetamol (Infarmed, 2012). Em relação aos medicamentos de uso veterinário (MUV) os grupos terapêuticos mais vendidos em 2011 foram: antimicrobianos, antiparasitários e os imunológicos (Apifarma, 2012).

Contudo esta crescente utilização de fármacos, de uso humano e veterinário, não foi acompanhada por uma tomada de consciência de que se tratam de substâncias maioritariamente químicas com atividade biológica, cuja utilização resulta inevitavelmente na sua libertação para o meio ambiente (Nunes, 2010). E embora, todos os passos, desde a produção do medicamento, aos seus efeitos no organismo até à eliminação dos seus metabolitos estejam por norma bem estudados, a sua extensão e consequências que causam no ambiente, após a sua eliminação, é ainda um assunto pouco conhecido (Jones, Voulvoulis & Lester, 2004; Silva & Collins, 2011).

Foi no final da década de 70 que Garrison e colaboradores e Hignite e Azarnoff nos Estados Unidos realizaram os primeiros estudos sobre a presença de fármacos no ambiente em que detetaram, em efluentes de Estações de Tratamento de Esgoto, ácido

clofibrato (metabolito dos antilipídicos clofibrato e etofibrato) em concentrações de 0.8 a 2 μgL^{-1} . Em 1981, foram também identificados compostos farmacêuticos em águas fluviais no Reino Unido e, em 1986, foram detetados Anti-Inflamatórios Não-Esteróides (AINEs) (ibuprofeno e naproxeno) em águas residuais no Canadá (Nikolaou, Meric & Fatta, 2007). No entanto, foram nos últimos 15 anos, que a presença de produtos farmacêuticos no ambiente se tornou um assunto emergente, como um grande grupo de contaminantes ambientais. O interesse por esta problemática tem vindo, então, a aumentar e por todo o mundo muitos estudos têm sido realizados (Figura 2). Estes estudos, têm como principal objetivo compreender a ocorrência destes produtos nos ecossistemas aquáticos (Fatta-Kassinos, Meric & Nikolaou, 2011; World Health Organization, 2012a).

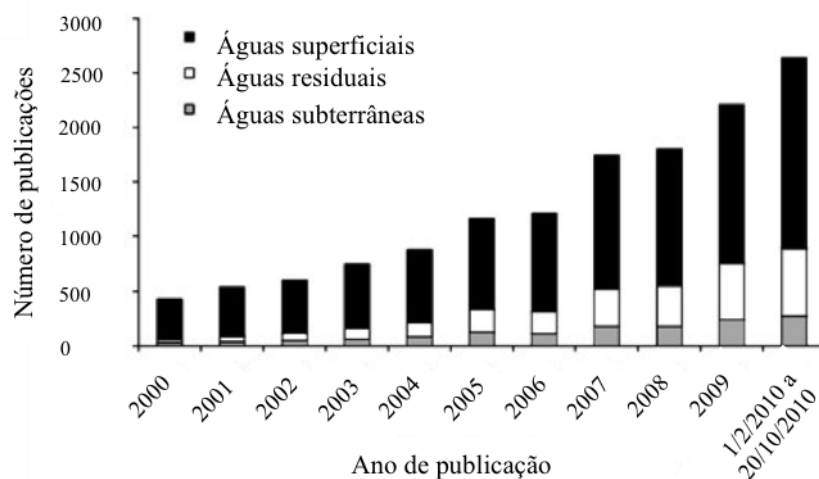


Figura 2. Publicações na última década sobre a ocorrência de produtos farmacêuticos em várias matrizes de água (Adaptado de Fatta-Kassinos *et al.*, 2011).

Devido ao aperfeiçoamento de métodos de análise, *e.g.* a cromatografia líquida e gasosa, foi possível obter conhecimentos sobre a contaminação por produtos orgânicos, como é o caso dos produtos farmacêuticos, detetando, identificando e quantificando os compostos. Normalmente estes são detetados no ambiente em concentrações de nanograma por litro (ng/L) (Fatta, Achilleos, Nikolaou & Meric, 2007; Tong, Peake & Braund, 2011a).

A lista de fármacos já detetados é extensa (Hughes, Kay & Brown, 2013). A figura 3 apresenta os dados relativos a 134 artigos (publicados entre 1997 e 2009) analisados

por Santos *et al.* (2010), onde estão representadas as classes terapêuticas detetadas no meio ambiente. As classes mais comumente detetadas são os anti-inflamatórios não-esteróides, antibióticos, antidiabéticos e as hormonas esteróides.

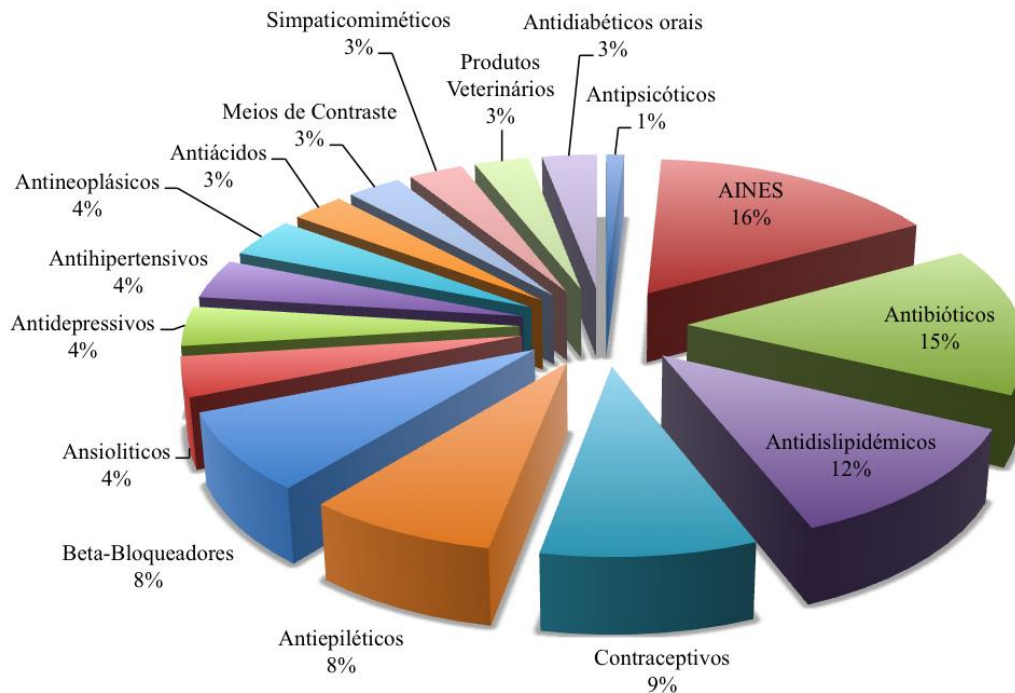


Figura 3. Classes terapêuticas detetada no meio ambiente, expresso em percentagem relativa (Adaptado de Santos *et al.*, 2010).

A excreção de fármacos após consumo, resistindo aos tratamentos das Estações de Tratamento de Águas Residuais (ETAR), é considerada a principal via de entrada destes compostos no ambiente (Hughes *et al.*, 2013). O descarte inadequado de medicamentos fora de uso, pela sanita, lavatório ou lixo comum, também pode ser uma via de contaminação importante, devido ao motivo referido anteriormente (Santos *et al.*, 2010). Outras vias possíveis são a sua utilização a nível veterinário, na agricultura e aquicultura e, ainda, as descargas provenientes das indústrias (Bila & Dezotti, 2003; Boxall *et al.*, 2012; Fick *et al.*, 2009; Melo, Trovó, Bautitz & Nogueira, 2009; Nikolaou *et al.*, 2007; Pal *et al.*, 2010; Ternes *et al.*, 2002; Zuccato, Calamari, Natangelo & Fanelli, 2000). A figura 4 ilustra as possíveis vias de introdução de fármacos no meio ambiente.

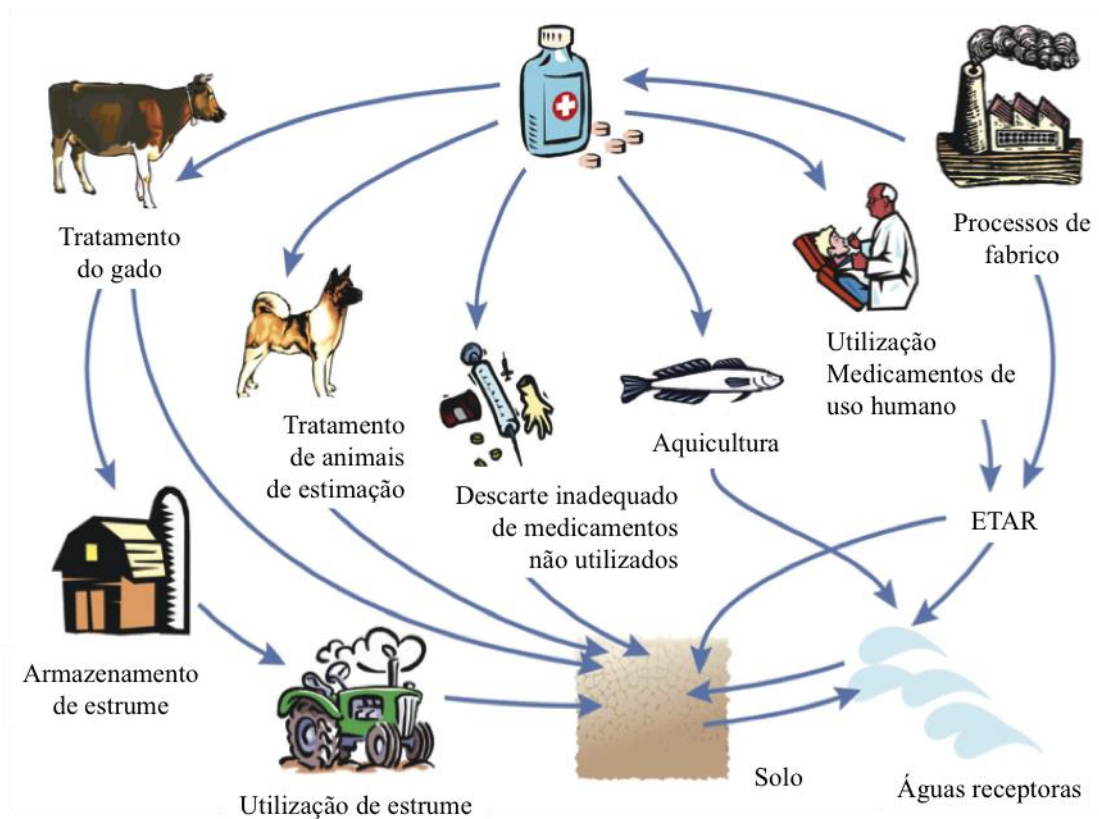


Figura 4. Possíveis vias de introdução de fármacos no meio ambiente (Adaptado de Boxall *et al.*, 2012).

Não existe universalmente um padrão característico no que se refere a prevalência de doenças, sistemas de tratamento de resíduos, hábitos culturais e acessibilidade relacionadas com o medicamento. São as regiões urbanas, mais populadas e industrializadas, que imperam como sendo as principais contaminantes, devido, por exemplo, à proximidade de hospitais, indústrias e estações de tratamento de resíduos. Porém as regiões rurais, onde a agricultura, pecuária e aquicultura, representam aspetos importantes neste contexto, têm de ser cada vez mais consideradas (Giri & Pal, 2012; Hughes *et al.*, 2013; Santos *et al.*, 2010).

Os fármacos são compostos biologicamente ativos, desenvolvidos para alterar processos fisiológicos. São concebidos para permanecerem ativos enquanto a sua ação terapêutica não tiver sido concluída. Como tal, são substâncias persistentes, que após a sua libertação para o ambiente, este fica suscetível aos seus efeitos. Embora a informação existente sobre ecotoxicidade destes compostos seja escassa, esta classe de produtos é encarada como ameaça para a saúde pública e ambiental (Cartagena, 2011; Giri & Pal, 2012; Santos *et al.*, 2010).

Após a sua entrada em compartimentos ambientais, os compostos farmacêuticos presentes no ambiente podem ter impacto a vários níveis: células, órgãos, organismos, populações e ecossistemas. Dois grandes temas têm sido largamente abordados pela comunidade científica, acerca das consequências induzidas por fármacos no meio ambiente, são eles: o desenvolvimento de resistências bacterianas aos antibióticos e os distúrbios no sistema endócrino causados por substâncias como os estrogénios (Tambosi, Yamanaka, José & Moreira, 2010).

Por se desconhecerem os efeitos que podem advir da presença de compostos farmacêuticos na água potável, este é considerado como um problema de saúde pública, uma vez que pouco se sabe sobre a ingestão a longo prazo de misturas destes compostos na saúde da população. A ocorrência destes compostos na água potável é devida à sua resistência aos tratamentos convencionais de águas residuais, que faz com surjam na água das torneiras e assim afetem o consumidor (National Association of Clean Water Agencies & Association of Metropolitan Water Agencies, s.d.; Tambosi et al., 2010).

Este trabalho foi desenvolvido com o intuito de abordar os capítulos essenciais deste tema: presença de fármacos no ambiente (vias de entrada), com especial relevância ao nível dos recursos hídricos; como os compostos farmacêuticos resistem aos tratamentos em estações de tratamento e no ambiente; como são detetados no ambiente e alguns estudos em Portugal. De seguida são abordadas algumas consequências da presença destas substâncias no ambiente e é descrita a forma como são feitas as avaliações de risco ambiental segundo as diretrizes da agência europeia de medicamentos. Por fim são descritas algumas estratégias que visam a redução de entrada de resíduos farmacêuticos no ambiente.

A pesquisa bibliográfica foi efetuada maioritariamente entre Março e Setembro de 2013. Foram utilizados como motores de busca principais o *PubMed* e o *ScienceDirect*. Algumas das palavras chave utilizadas para a pesquisa foram: águas residuais, fármacos no ambiente, avaliação de risco ambiental, contaminantes orgânicos emergentes, compostos farmacêuticos, desreguladores endócrinos, resíduos farmacêuticos no ambiente. O programa de gerenciamento de referências bibliográficas utilizado foi o *Mendeley* versão 1.9.1.

1.1. Ciclo de Vida do Medicamento

Os medicamentos de uso humano estão sujeitos a elevados padrões de qualidade, segurança e eficácia. É necessário então que todos os intervenientes no ciclo de vida do medicamento (figura 5), desde o desenvolvimento da molécula, fabrico, distribuição, prescrição e dispensa, cumpram todas as normas e conjuntos de procedimentos a que estão sujeitos. Em Portugal a autoridade responsável pela regulamentação dos Medicamentos de uso humano em todo o seu circuito, desde do seu fabrico à sua dispensa e posterior utilização, é o Infarmed (Infarmed, 2013a).

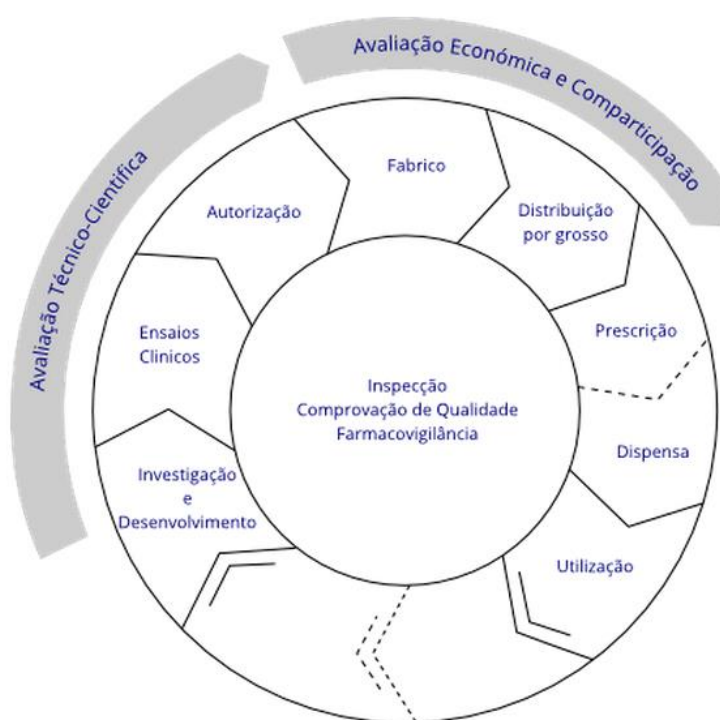


Figura 5. Circuito interativo do Medicamento de Uso Humano (Retirado de Infarmed, 2013a).

Segundo o Estatuto do Medicamento, «Medicamento», é

Toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas. (Estatuto do Medicamento, 2006, pp. 6300-6301)

O ciclo de vida de um medicamento começa com a investigação e desenvolvimento (I&D) de moléculas para determinada patologia por parte da indústria farmacêutica. A atividade de I&D é morosa, dispendiosa e de elevado risco. Isto porque se trata de um processo muito regulamentado, que acarreta o gasto de elevados recursos financeiros e temporais e em que o sucesso não está garantido, em que apenas cerca de 1 substância em cada 10.000 descobertas chega a ser comercializada (Ferreira, Reis & Santos, 2011).

Após o termino da análise e síntese laboratorial do novo composto, são realizados testes pré-clínicos. Estes estudos são realizados *in vitro* e *in vivo* e pretendem estudar a eficácia e mecanismo de ação bem como avaliar se o fármaco é seguro para ser testado em humanos. Envolve estudos: farmacológicos, toxicológicos, de pré-formulação, de formulação e farmacocinéticos (Gonçalves, 2011).

Seguidamente, após o êxito da fase do desenvolvimento pré-clínico, decorre a fase clínica do desenvolvimento do novo fármaco, em que são realizados os ensaios clínicos divididos em quatro fases sequenciais (Gonçalves, 2011). São regidos pela Directiva 2001/20/CE de 4 de Abril. Um «Ensaio ou ensaio clínico» é

Qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos e/ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, e/ou a identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, e/ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respectiva inocuidade e/ou eficácia. (Directiva 2001/20/CE, pp. 36)

Para que o medicamento desenvolvido seja colocado no mercado, é necessário submeter-se o dossier que contém todas as informações sobre este ao Infarmed, segundo o estabelecido pelo artigo 15º do Capítulo II do Estatuto do Medicamento. É nesta etapa que a avaliação técnico-científica está concluída. Esta é realizada por peritos, da Unidade de Avaliação Científica da Direção de Avaliação de Medicamentos e da Comissão de Avaliação de Medicamentos, com o intuito de garantir a qualidade, segurança e a eficácia dos medicamentos introduzidos no mercado com base em critérios técnico-científicos rigorosos e na legislação aplicável (Infarmed, 2013b; Estatuto do medicamento, 2006).

Começa então a fase de produção e posterior distribuição dos medicamentos e produtos de saúde. A entidade coordenadora do licenciamento industrial é o Ministério da Economia e do Emprego, no qual o Infarmed participa como entidade consultada. Existem normas e orientações pelas quais os produtores e os distribuidores tem de se reger, tais como as “Boas práticas de fabrico de medicamentos para uso humano e de medicamentos experimentais” e “Boas práticas de distribuição de medicamentos de uso humano e medicamentos veterinários” (Infarmed, 2013c).

Por fim, o medicamento chega ao consumidor. Quanto à sua dispensa ao público, são classificados em dois tipos: os que necessitam de receita médica para que sejam dispensados e os que não necessitam (Estatuto do Medicamento, 2006). Os Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) são dispensados por um profissional de saúde qualificado mediante receita médica válida, em locais devidamente licenciados pelo Infarmed – as Farmácias. Por outro lado, os Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) podem ser dispensados sem a obrigação de apresentação de receita médica. Estes podem ser adquiridos em Farmácias e fora destas, em locais de venda de MNSRM (Decreto-Lei nº134/2005 e Portaria nº827/2005), que cumpram os requisitos legais e regulamentares. Cabe ao Infarmed, licenciar, regulamentar e controlar a atividade destes espaços, de forma a que estes cumpram as Boas Práticas de Farmácia (Infarmed, 2008, 2013d).

O papel dos profissionais de saúde e dos restantes organismos que intervêm em todo o circuito do ciclo de vida do medicamento não se esgota com a dispensa do medicamento ao utilizador. O Infarmed é ainda responsável pela monitorização do mercado, através do Observatório do Medicamento e Produtos de Saúde e pelo Sistema Nacional de Farmacovigilância. O primeiro analisa as condições de acessibilidade dos medicamentos ao mercado e o segundo é responsável pela deteção, registo e avaliação das reações adversas notificadas, encarregando-se de determinar a incidência, a gravidade e nexos de causalidade com os medicamentos (Infarmed, 2008).

Todo o ciclo de vida do medicamento é cuidadosa e rigorosamente regulamentado e controlado. No entanto, o que acontece posteriormente ao consumo do medicamento e à sua inevitável excreção para o meio ambiente, é ainda um assunto em muitos aspetos desconhecido (Nunes, 2010).

Capítulo 2. Presença de fármacos no ambiente

Fármacos são substâncias químicas ou naturais responsáveis por uma ação farmacológica, utilizados para conferir benefícios ao utilizador. São largamente utilizados e podem ser encontrados em medicamentos sujeitos a prescrição médica, em medicamentos de venda livre e medicamentos veterinários (Fent, Weston & Caminada, 2006; Tong *et al.*, 2011a; World Health Organization, 2012a).

O destino e comportamento dos produtos farmacêuticos no meio ambiente não é totalmente conhecido (Giri & Pal, 2012). Como tal, nas últimas décadas muitos estudos sobre a ocorrência de produtos farmacêuticos na natureza (principalmente nos recursos hídricos) foram realizados. Estes ocorrem em quantidades vestigiais, sendo as concentrações detetadas da ordem dos ng/L (Nikolaou *et al.*, 2007; Tong *et al.*, 2011a). Têm sido largamente utilizados na prática clínica humana, veterinária e na agricultura, o que tem levado à inevitável introdução contínua desta classe de contaminantes no meio ambiente (Kümmerer, 2010; WHO, 2012a).

São várias as vias possíveis para explicar a ocorrência destes produtos no meio ambiente. A sua presença é devida sobretudo à sua excreção e dos seus metabolitos, tanto pelos humanos como pelo animais (Fatta-Kassinos *et al.*, 2011; Hughes *et al.*, 2013; Melo *et al.*, 2009). O descarte indevido de medicamentos, a utilização na agricultura, aquicultura e as descargas provenientes das indústrias assumem também um papel significativo (Bila & Dezotti, 2003; Boxall *et al.*, 2012; Fick *et al.*, 2009; Pal *et al.*, 2010; Ternes *et al.*, 2002; Zuccato *et al.*, 2000).

Podem afetar o solo e principalmente o meio aquático, como afluentes e efluentes de estações de tratamento de águas residuais (ETAR), águas subterrâneas, superficiais (rios, lagos, rios, estuários, mar) e a água potável, consoante a via de contaminação (Giri & Pal, 2012; Melo *et al.*, 2009; Nikolaou *et al.*, 2007; World Health Organization, 2012a).

Na figura 6 estão representadas as vias possíveis de entrada e dispersão de compostos farmacêuticos no meio ambiente.

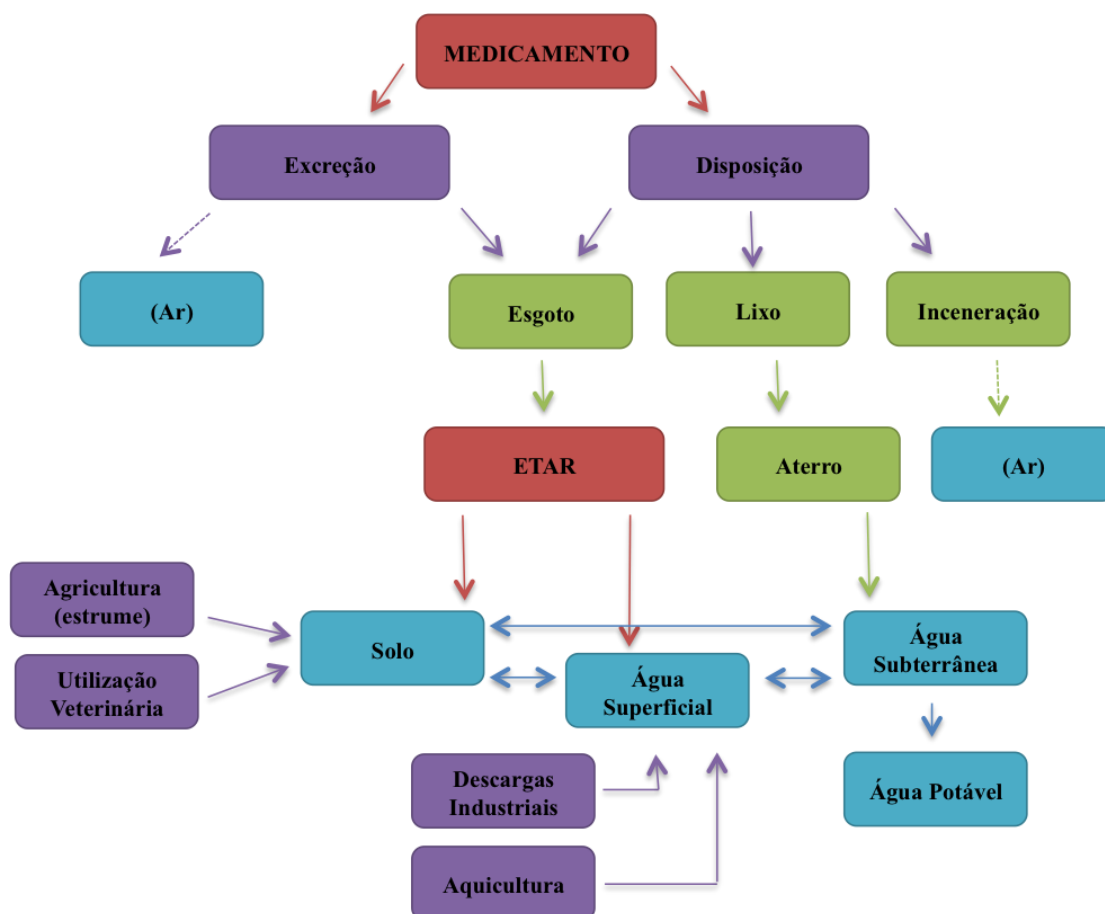


Figura 6. Vias possíveis de entrada e dispersão de compostos farmacêuticos no meio ambiente
(Adaptado de EMEA, 2005 e Roque, 2009).

A presença desta classe de produtos no meio ambiente é agravada devido às suas próprias características físico-químicas e porque na maioria estão incorporados em matrizes, para que se garanta a sua estabilidade e que exerçam a sua atividade biológica sem que sejam facilmente desativados antes de exercer a sua ação farmacológica. Características que os tornam também resistentes à degradação no meio ambiente, ficando este suscetível aos seus efeitos (Cartagena, 2011; Giri & Pal, 2012; Nunes, 2010).

Para que se consiga atingir uma solução eficaz para este problema, é necessário conhecer e compreender todos as vias possíveis de chegada de produtos farmacêuticos ao ambiente (Gorman, 2010). Os produtos farmacêuticos apresentam geralmente baixa volatilidade, o que sugere que a sua presença no meio ambiente é principalmente devida à sua distribuição pelos recursos hídricos e através da cadeia alimentar (Fent *et al.*, 2006; Nikolaou *et al.*, 2007).

2.1. Metabolismo e excreção

Os fármacos podem ser administrados por diversas vias: oral, tópica, parentérica. Após a sua administração (dependendo da via) são absorvidos, distribuídos, metabolizados e excretados. A metabolização tem como principal objetivo tornar os compostos mais polares e portanto hidrófilos, para que mais facilmente sejam excretados por via urinária (Tambosi *et al.*, 2010). Durante este processo, que ocorre normalmente em duas fases (I e II), os compostos sofrem uma série de reações bioquímicas principalmente a nível hepático (figura 7) (Huerta, Rodríguez-Mozaz & Barceló, 2012).

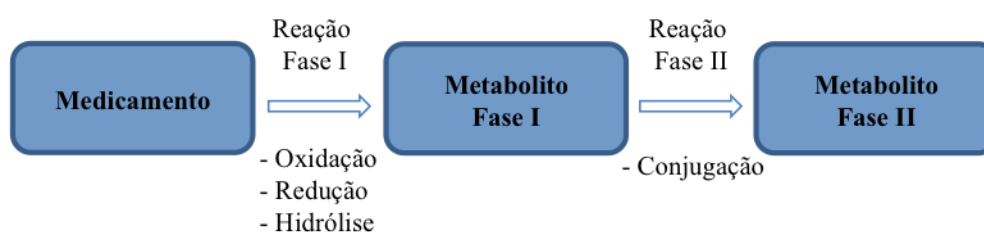


Figura 7. Reações de fase I e fase II da metabolização (Adaptado de Kümmerer, 2010; Santos *et al.*, 2010).

A figura 7 representa a biotransformação do fármaco, que ocorre no organismo, para aumentar a sua polaridade. Da fase I resultam moléculas com maior polaridade do que as moléculas originais devido à adição ou exposição de grupos funcionais polares através de reações de oxidação-redução e clivagens hidrolíticas. O passo posterior consiste em conjugar o fármaco ou o metabolito de fase I com moléculas endógenas altamente polares, tal como o ácido glucurónico, o sulfato e glutathione, criando conjugados (metabolito de fase II) (Mompelat, Le Bot & Thomas, 2009; Santos *et al.*, 2010; Tambosi *et al.*, 2010). Destas modificações resultam precursores com características favoráveis a que sejam eliminados através da urina e das fezes, fazendo com que os compostos farmacêuticos ocorram nas águas residuais (Li & Randak, 2009; Nunes, 2010).

Da metabolização também se espera que se obtenham precursores inativos. No entanto os pró-fármacos só apresentam atividade depois da ativação metabólica pelo sistema enzimático. São exemplos de pró-fármacos o fenofibrato (antidislipémico) e a ciclofosfamida e o 5-fluorouracilo (antineoplásicos) (Mompelat *et al.*, 2009).

Nem sempre esta transformação do fármaco em metabolitos é completa, isto é, normalmente, uma determinada parte do fármaco é excretada inalterada em conjunto com os seus derivados. A Tabela 2 dá exemplos de fármacos que são excretados parcialmente inalterados.

Tabela 2: Percentagem de fármaco excretado inalterado (Adaptada de Pal *et al.*, 2010).

Classe	Princípio Ativo	% de composto excretado inalterado
Antibióticos	Trimetopim	≥70
	Ciprofloxacina	≥70
	Sulfametoxazol	6-39
Analgésicos e Anti-inflamatórios	Ibuprofeno	≤5
	Diclofenac	6-39
	Ácido Salicílico	6-39
	Paracetamol	≤5
Antiepiléptico	Carbamazepina	≤5
Beta-Bloqueadores	Propranolol	<0,5
	Atenolol	50-90
Antidislipidémico	Bezafibrato	40-69

Nota: Segundo Mompelat *et al.* (2009) Baixa (≤ 5%); Moderadamente baixa (6-39%); Relativamente alta (40 - 69%); Alta (≥ 70%).

2.2. Descarte indevido de medicamentos

O uso de produtos farmacêuticos está em ascensão e há muito que se sabe que estes produtos se encontram no meio ambiente. Sendo que uma das vias de entrada destes no ambiente é através dos métodos inadequados de descarte de medicamentos que estão fora do prazo de validade e/ou já não são utilizados (Kusturica, Sabo, Tomic, Horvat & Solak, 2012; Tong *et al.*, 2011a).

Muitos medicamentos que já não estão em utilização são acumulados em casa e acabam muitas vezes por serem descartados no lixo doméstico (Kusturica *et al.*, 2012). Tal acontece porque:

- médicos prescrevem fármacos excessivamente;
- não adesão dos pacientes à terapêutica;
- suspensão da terapêutica (devido à ocorrência de efeitos adversos ou à não efetividade do medicamento);

- apresentação inadequada das embalagens (Mendes *et al.*, 2010; Tong *et al.*, 2011a; WHO, 2012a)

O lixo comum é depositado em aterros sanitários. Como tal, os fármacos podem ocorrer como contaminantes do solo e posteriormente atingir as águas superficiais e subterrâneas (Santos *et al.*, 2010).

Alfred Tong *et al.* (2011a) realizaram uma revisão bibliográfica com o intuito de investigar as práticas de eliminação de medicamentos não utilizados ao redor do mundo.

Os autores concluíram que o método mais comum de descarte de medicamentos não utilizados é colocando-os no lixo. Estudos citados pelos autores, revelaram que 97% dos participantes do Kuwait, seguido da Lituânia, com percentagens próximas dos 90% e do Reino Unido com 63%, utilizam preferencialmente esta via de descarte. Outro método de eleição de eliminação dos medicamentos não utilizados na Lituânia é queimá-los. Por outro lado, os autores constataram que os estudos realizados na Suécia evidenciam que a principal forma de descarte destes produtos é retornando-os à farmácia (cerca de 40%), cerca de 55% guardam os medicamentos e não existe registo de descarte pela sanita ou pia. Este último método é o mais utilizado na Nova Zelândia, Reino Unido e Estados Unidos América (EUA) para formas farmacêuticas líquidas. No Kuwait os autores não têm qualquer registo de que os participantes retornem os medicamentos não utilizados à farmácia e na Lituânia esta ocorrência é muito baixa (3%).

Concluíram que existem poucos estudos sobre o comportamento da população face a medicamentos não utilizados e/ou fora de validade e que a revisão bibliográfica efectuada contemplou um número pequeno de estudos. Apesar das limitações do seu estudo, constataram que os métodos preferenciais de descarte são os que afectam o ambiente e que tal se justifica devido ao desconhecimento do correto descarte, falta de orientações e sistemas adequados para a eliminação de medicamentos não utilizados (Tong *et al.*, 2011a).

Na tabela 3 encontram-se resumidas as principais formas de descarte de medicamentos observados no estudo referido.

Tabela 3. Principais formas de descarte de medicamentos no estudo de Tong *et al.* (Adaptado de Tong *et al.*, 2011a).

Estudo		Método de disposição			
País e FF ^a	Ano	Sanita ou Pia (%)	Lixo (%)	Entrega na Farmácia (%)	Outros (%)
Reino Unido	1986	46	14	17	15 (guardam)
Holanda	1996	3	9	58	16 (resíduos químicos) e 6 (guardam)
EUA	1996	35,4	54	1,4	7,2 (guardam) e 2 (acabam a medicação)
Reino Unido	1996	27	15	34	15 (guardam)
Reino Unido	2005	11,5	63,2	21,8	3,5 (depósitos de resíduos)
Kuwait	2006	11,2	76,5	11,9	8,5 (dão a amigos)
EUA	2006	53,8 (sanita) e 35,2 (pia)	-	22,9	14 (voltou ao prestador de cuidados de saúde)
Kuwait	2007	2	97	-	0,5 (dão a amigos)
Alemanha ^a FF sólidas	2007	1 ^b , 2 ^c 7 ^d e 6 ^e	7 ^b , 9 ^c , 14 ^d e 13 ^e	29 ^b , 11 ^c , 15 ^d e 11 ^e	23 (reciclam juntamente com papelão e plásticos) e 15 (caixotes do lixo tóxico)
Alemanha ^a FF líquidas	2007	10 ^b , 8 ^c , 13 ^d e 12 ^e	-	-	-
Lituânia (cidades)	2007	8	89	3	2 (queima os medicamentos não utilizados)

Lituânia (cidades)	2007	6	87	-	12,5 (queima os medicamentos não utilizados)
Lituânia (campo)	2007	-	50	-	50 (queima os medicamentos não utilizados)
Nova Zelândia ^a FF líquidas	2009	55	24	17	0,7 (doam ou queimam)
Nova Zelândia comprimidos e cápsulas	2009	19	51	24	2,4 (doam ou queimam)
Nova Zelândia pomadas e cremes	2009	< 1	80	13	2,4 (doam ou queimam)
EUA	2009	28	45	6	5 (centro de resíduos perigosos), 12 (guardam) e 4 (inespecífico)
Suécia	2009	-	7	41	48 (guardam), 2 (estação de reciclagem) e 1 (posto de saúde)
Suécia	2009	-	3	42	54 (guardam)
Suécia	2009	-	3	43	55 (guardam)

Nota: ^a Forma farmacêutica; ^b Sempre; ^c Geralmente; ^d Às vezes; ^e Raramente

2.3. Resíduos de fármacos na agricultura e aquicultura

A presença de resíduos farmacêuticos no ambiente também pode ser causada pela utilização destes compostos na criação intensiva de gado e peixe devido à considerável utilização de produtos e medicamentos veterinários, tais como: vacinas, soros, antimicrobianos, antiparasitários, anti-inflamatórios, hormonas. (D'Amato, 2011; Díaz-Cruz & Barceló, 2008; Gorman, 2010; Heberer, 2002; Li & Randak, 2009; Zuccato *et al.*, 2000). Sendo que por exemplo, na Dinamarca 200 toneladas de antibióticos são administrados anualmente como terapêutica e promotores de

crescimento dos animais (Li & Randak, 2009; Wollenberger, Halling-Sorensen & Kusk, 2000).

Após a administração de fármacos, os animais excretam o fármaco e/ou os seus metabolitos, que ainda podem estar ativos, através da urina e fezes. Ocorrendo assim contaminação do solo (Díaz-Cruz & Barceló, 2008). A utilização de estrume proveniente de animais previamente tratados é outra possível via de contaminação (Díaz-Cruz & Barceló, 2008; Fent *et al.*, 2006; Nikolaou *et al.*, 2007). A eliminação das carcaças dos animais tratados também pode ser considerado uma via prejudicial ao ambiente como irá ser abordado no subcapítulo 6.1 (Boxall *et al.*, 2012).

As lamas resultantes dos processos de tratamento das águas residuais são muitas vezes utilizadas como fertilizantes agrícolas o que leva a que os fármacos nelas contidas sejam facilmente absorvidos pelo solo, podendo atingir recursos hídricos (Melo *et al.*, 2009).

Por todas as vias acima referidas, os resíduos farmacêuticos não são suscetíveis a nenhum tipo de tratamento (Gorman, 2010). Atingem o solo e conseqüentemente são transportados por águas superficiais e/ou são absorvidos pelas águas subterrâneas. Os fármacos utilizados na aquicultura são lançados diretamente nas águas de superfície. Na sequência destas práticas, os fármacos utilizados e os seus resíduos, não passam por qualquer tipo de tratamento (Gorman, 2010; Nikolaou *et al.*, 2007).

2.4. Descargas provenientes da indústria

Nos anos 90, quando se tornou emergente a preocupação pela presença de fármacos no ambiente, constatou-se que a quantidade de resíduos gerados para a síntese de 1 kg de um principio ativo era de 50-100 kg. Esta constatação desafiou a indústria farmacêutica a evitar o desperdício e diminuir a quantidade de resíduos gerados ao longo de todo o processo (Kümmerer, 2010).

Até 2005 não se ponderava que as indústrias farmacêuticas fossem poluentes significativos. Pois era considerado que os processos de produção e emissão de resíduos estavam razoavelmente bem definidos, apesar de variarem de país para país. Outra razão foi o facto de a maioria dos estudos serem realizados com amostras provenientes da Europa e América do Norte. Apesar de serem estas regiões as que apresentam maior consumo de medicamentos, e portanto apresentarem níveis

elevados destes nas águas residuais, são também as que possuem técnicas de tratamento mais avançadas (Larsson, 2007).

No entanto, Fick *et al.* (2009) no seu estudo analisaram amostras de água recolhidas de um sistema de tratamento de efluentes em *Hyderabad* na Índia (importante local de produção de medicamentos genéricos para o mercado mundial) e concluíram que a produção farmacêutica contamina severamente a superfície, o solo e água potável na região. Os autores concluíram ainda que os níveis de contaminação por fluoroquinolonas (mg/L), nesta mesma zona, chegavam a ser de 100.000 a 1 milhão de vezes maior do que os níveis detetados em águas superficiais nos Estados Unidos e China. Chegando os níveis de ciprofloxacina a atingir 31 mg L⁻¹. Estimaram que durante um dia, o total de ciprofloxacina emitida tinha sido de quarenta e cinco quilogramas, o que representa por exemplo o que é consumido na Suécia durante cinco dias (Larsson, 2007; Larsson, Pedro & Paxeus, 2007; Larsson & Fick, 2009).

Embora se considere como principal fonte de contaminação do meio ambiente as ETAR por não removerem eficientemente os compostos farmacêuticos presentes nas águas residuais, já existem alguns estudos que relatam que alguns locais de produção de produtos farmacêuticos (apesar dos exigentes padrões de instalação e produção) são importantes fontes para a contaminação do meio ambiente (Fick *et al.*, 2009; Larsson *et al.*, 2007).

Considera-se que as emissões de resíduos provenientes da produção de medicamentos são baixos na Europa e na América do Norte ao contrário do que se tem observado na Índia (como já foi referido) e na Noruega, em que a emissão de um determinado antibiótico por um fabricante local era muito superior ao que era emitido por hospitais e ambulatório (Kümmerer, 2010). Posto isto, e tendo em conta que a Índia e a China são dos maiores produtores do mercado farmacêutico, torna-se evidente que é necessário expandir os estudos para outras regiões, visto que estes se centralizam sobretudo na América do Norte e Europa. A imposição de métodos de gestão de resíduos e garantir as Boas Práticas de Fabrico em todo o Mundo são medidas de extrema importância a serem implementadas e/ou melhoradas (Hughes *et al.*, 2013; Larsson, 2007).

2.5. Hospitais

As águas residuais hospitalares apresentam concentrações elevadas de fármacos, como já era esperado. No entanto, este facto não apresenta grande importância quando comparadas com as águas do esgoto municipal, visto que a carga total de fármacos (menos de 10%) é muito inferior quando comparada com as águas residuais municipais. Isto porque o consumo de medicamentos é muito maior em ambulatório do que a nível hospitalar e porque as águas residuais hospitalares são muito diluídas quando entram em contacto com as restantes. Como tal, os hospitais não são considerados como principais vias de contaminação do ambiente. É portanto contestável se a aplicação de um sistema de tratamento específico nos efluentes hospitalares seria vantajoso (economicamente válido para os objetivos ambientais) (Kümmerer, 2009, 2010).

Capítulo 3. Degradação dos Resíduos Farmacêuticos

Comerton, Andrews & Bagley (2009), defendem que a presença de fármacos e seus precursores no ambiente aquático está intimamente relacionado com o padrão de consumo por parte da população, pela baixa taxa de remoção destes nas ETAR, pelo tipo de efluente que recebe a água proveniente das ETAR e pela sazonalidade. E, embora os processos físicos e biológicos, a que estão sujeitos no ambiente aquático, possam atenuar a sua presença, estes têm sido detetados em águas de superfície, subterrânea e potável (Fram & Belitz, 2011).

3.1. Em Estações de Tratamento de águas Residuais (ETAR)

Os produtos farmacêuticos surgem nas Estações de Tratamentos de Águas Residuais principalmente por dois motivos: excreção humana (fezes e urina) e descarte indevido pela sanita e pias (Tong *et al.*, 2011a).

Nas ETAR, as águas residuais, são sujeitas normalmente a processos convencionais de tratamento. De modo geral, são realizados quatro tipos de tratamento: tratamento preliminar, primário, secundário e terciário para posterior devolução ao meio ambiente (efluente) (Águas do Norte Alentejano, 2013).

Na primeira fase as águas residuais são sujeitas a um tratamento preliminar. É feita a separação dos resíduos de maior dimensão através da utilização de grelhas e crivos grossos. Seguidamente ocorre o tratamento primário. As águas passam pela decantação primária em que, por floculação e sedimentação, se procede à separação de partículas que se encontram em suspensão. As lamas que resultam desta fase do processo de tratamento são submetidas a um processo de digestão anaeróbica num digestor anaeróbico ou tanque séptico. O tratamento secundário é constituído por um processo biológico (aeróbio ou anaeróbico) para que a matéria orgânica existente seja decomposta seguido de um processo físico-químico (decantação secundária) que dá origem a água isenta de sólidos ou flocos biológicos. Por último, no tratamento terciário, são removidos os microrganismos patogénicos (através de lagoas de maturação e nitrificação), através de adsorção (utilizando carvão ativado) é desinfetada e se necessário sujeita a tratamento de cloro e ozono. Posteriormente a água é devolvida ao ambiente (Águas do Norte Alentejano, 2013; Cruz, s.d.).

Os dois grupos de organismos capazes de degradar compostos orgânicos são os

fungos e as bactérias. Sendo que os primeiros desempenham a sua função principalmente no solo e as segundas são particularmente importantes no meio aquático e nas estações de tratamento de águas. Sendo estas consideradas como responsáveis pela maioria dos processos de biodegradação. A eficácia da remoção destes compostos em ETAR depende do tipo e do número de microrganismos presentes e da própria molécula farmacêutica. Geralmente o metabolismo e transformação de fármacos, por exemplo, por tratamento de efluentes avançada, resulta na diminuição da toxicidade. Porém, nem sempre isto se observa, como é o caso dos pro-fármacos e de moléculas que sofrem fotólise e outros processos oxidantes em que se detetaram propriedades tóxicas e mutagénicas (Kümmerer, 2010).

Os processos a que as águas residuais são submetidos, baseados na degradação biológica dos contaminantes, não são totalmente eficientes na remoção dos resíduos farmacêuticos (Melo *et al.*, 2009). Esta ineficácia na remoção é comprovada pela sua presença em efluentes destas estações de tratamento (Comerton, Andrews & Bagley, 2009; Heberer, 2002; Nikolaou *et al.*, 2007; Pharmaceutical Input and Elimination from Local Sources, 2010; WHO, 2012a). Possivelmente é devida ao facto destes compostos possuírem ação biocida ou estruturas químicas complexas que não permitem que sejam biodegradados e porque as ETAR não estão projetados para eliminar micropoluentes altamente polares como resíduos farmacêuticos. As taxas de remoção, variam entre os 0-100%, dependendo do tipo de fármaco, da origem e composição da água a tratar e da própria estação de tratamento (Melo *et al.*, 2009; Mompelat *et al.*, 2009; Roque, 2009).

No entanto a ausência de determinado composto nas efluentes das estações de tratamento, não significa que este tenha sido removido completamente. O tratamento pode ter transformado o composto, dando origem a um produto de transformação desconhecido ou não mensurável (Comerton *et al.*, 2009).

Outro ponto importante a ter em conta são os metabolitos conjugados. A conjugação com ácido glucurónico é o mecanismo mais simples e comum de metabolismo fase II dos fármacos excretados pelos seres humanos (Fatta-Kassinos *et al.*, 2011). Há que ter em conta que os metabolitos conjugados podem voltar a ser ativados novamente pela

atividade bacteriana (clivagem) em sistemas de tratamento de esgotos e no meio ambiente dando origem ao composto de origem (Kümmerer, 2009).

3.2. No Ambiente

Após serem introduzidos no meio ambiente, os produtos químicos são distribuídos por outros compartimentos ambientais (água, ar, solo, sedimentos e biota) onde é possível que sejam eliminados ou que sofram alterações na sua estrutura, através de processos químicos ou bioquímicos. Estas transformações podem ocorrer devido a processos bióticos (fungos e bactérias), não-bióticos (oxidação, hidrólise, fotólise) ou por combinação destes, dando origem a produtos de transformação (European Medicines Agency, 2005; Kümmerer, 2009).

Todos os compartimentos ambientais (aquático, atmosférico, terrestre) são alvo de grande preocupação. No entanto, o ecossistema que mais frequentemente é afectado e como tal mais estudado, é o aquático. Isto porque, como já foi referido, a principal forma de entrada de resíduos farmacêuticos no ambiente é através das efluentes das ETAR e da utilização das lamas proveniente destas mesmas instalações, que frequentemente são utilizadas como fertilizantes em campos agrícolas (Comerton *et al.*, 2009; Melo *et al.*, 2009). No entanto não podemos desconsiderar a emissão de compostos administrados por inalação (*e.g.* anestésicos) e de propulsores para aerossóis de inalação para a atmosfera, devido ao seu potencial de degradação da camada de ozono. Porém, habitualmente, assume-se que a presença destes compostos na atmosfera é reduzida, devido à sua baixa pressão de vapor, reduzidos volumes de produção e diluição significativa (EMEA, 2005). Devido à sua elevada polaridade e baixa volatilidade a distribuição dos compostos farmacêuticos no ambiente é realizado por via aquática ou por dispersão pela cadeia alimentar (Santos *et al.*, 2010).

Tal como os metabolitos, os produtos de transformação são consequência de modificações estruturais e destas alterações muitas vezes obtêm-se compostos com novas propriedades físicas e químicas (Fatta-Kassinos *et al.*, 2011; Kümmerer, 2009).

A comunidade científica tem vindo alargar os estudos (para além das moléculas originais) a fim de tentar combater a falta de informação sobre a ocorrência, o destino e atividade dos metabolitos e produtos de transformação, para assim se perceber os efeitos que estes compostos exercem sobre o ambiente (Fatta-Kassinos *et al.*, 2011; Kümmerer, 2009). Dos resultados obtidos até agora, a avaliação da ecotoxicidade dos

fotoprodutos do diclofenac, naproxeno, e fibratos, demonstram que a toxicidade destes pode ser superior à dos compostos originais (Fatta-Kassinos *et al.*, 2011). Outro exemplo é o caso da fluoxetina, em que o seu metabolito, a norfluoxetina apresenta ação farmacológica semelhante ao seu composto original mas é 50% mais tóxico. Resultados semelhantes estão descritos para outros antidepressivos, amitriptilina e a imipramina (Nałecz-Jawecki, 2007).

No entanto, tendo em conta todos os fármacos, seus metabolitos e produtos de transformação, existem milhares de compostos com características físico-químicas variadas o que torna impossível o estudo de todas as moléculas (Comerton *et al.*, 2009).

Outras grandes limitações da análise dos subprodutos dos fármacos que atingem o ambiente, é o desenvolvimento de técnicas analíticas capazes de detetar as quantidades vestigiais em que ocorrem e a identificação de produtos anteriormente não identificados, que nunca foram descritos na literatura (Pharmaceutical Input and Elimination from Local Sources, 2010).

Ainda não estão bem estabelecidos os destinos e comportamentos dos resíduos farmacêuticos após entrada no meio ambiente (Jones *et al.*, 2004; Santos *et al.*, 2010). Porém são conhecidos alguns processos pelos quais podem ser transformadas em águas superficiais. Para os produtos farmacêuticos, os principais processos são a fotólise, hidrólise e biodegradação. A análise dos sedimentos do compartimento em questão também é útil, visto que pode ocorrer adsorção (*e.g.* tetraciclinas e quinolonas) (EMEA, 2005; Kümmerer, 2010; Li & Randak, 2009).

Quando os resíduos farmacêuticos entram no ambiente, pode ocorrer adsorção à fase sólida, como a sólidos em suspensão, a sedimentos e à biota (conjunto de seres vivos de um ecossistema). Este fenómeno resulta numa diminuição de fármacos presentes na fase aquosa. Como tal, só se observa para fármacos que não sejam hidrófilos (*e.g.* estrogénios) (Jones *et al.*, 2004; Lages, 2011).

A partir da análise dos coeficientes de partição octanol-água (K_{ow}) e carbono orgânico (K_{oc}) é possível determinar a propensão que os compostos têm em se ligarem à matéria orgânica e aos sedimentos (Jones *et al.*, 2004).

Através da análise dos coeficientes de partição octanol-água é possível prever o

potencial de bioacumulação da substância. É classificado em 3 classes sendo que o $\log K_{OW} < 2,5$ é considerado baixo, entre 2,5 e 4 médio, e $> 4,0$ alto (Mompelat *et al.*, 2009). Há autores que correlacionam um elevado valor de $\log K_{OW}$ representa uma maior taxa de remoção dos resíduos uma vez que estes se encontram mais ligados aos sedimentos podem ser removidos principalmente por coagulação (Lages, 2011; Pal *et al.*, 2010).

A previsão de absorção de substâncias nas lamas de esgoto é determinada pelo coeficiente de adsorção ao carbono orgânico (K_{OC}). Este é definido como a relação entre a concentração da substância na lama e a concentração da substância na fase aquosa, no equilíbrio de adsorção. Assume-se que um valor superior a 10 000 l/Kg, indica que a substância tem afinidade para se ligar às lamas ativadas da ETAR e assim afetar o compartimento terrestre em causa, através da utilização das lamas como fertilizantes (EMEA, 2005; Melo *et al.*, 2009).

A tabela 4 refere exemplos de $\log K_{OW}$ e $\log K_{OC}$ de alguns fármacos relatados na literatura.

Tabela 4. Exemplos de $\log K_{OW}$ e $\log K_{OC}$ alguns fármacos (Adaptado de Pal *et al.*, 2010).

Composto	$\log K_{OW}$	$\log K_{OC}$
Sulfametoxazol	0,89	2,06 - 3,47
Naproxeno	3,2	2,00 - 3,00
Ibuprofeno	3,5 - 4,91	1,82 - 3,12
Cetoprofeno	3,12 - 3,16	-
Diclofenac	4,5	2,20 - 3,42
Ácido Mefenâmico	5,12	4,3 - 4,53
Paracetamol	0,34	4,11
Carbamazepina	2,25 - 2,45	1,92 - 3,48
Atenolol	0,16	3,23
Gemfibrozil	4,77	1,41
Bezafibrato	4,25	-
Estrona	4,1	3,00 - 4,18
17 β - Estradiol	3,90 - 4,10	3,13 - 3,69
17 α - Etinilestradiol	4,2	2,90 - 4,16

No ambiente, os fármacos também estão sujeitos a processos de biodegradação, fotólise e hidrólise. No entanto as suas taxas de degradação dependem da sua semi-

vida, da sua persistência e das condições ambientais (Jones *et al.*, 2004). A fotólise é o processo principal para a remoção de diclofenac na água de superfície (Jones *et al.*, 2004; Li & Randak, 2009). Como tal, as tecnologias de tratamento, tais como luz ultravioleta (UV), por vezes usado para reduzir o número de agentes patogénicos nos efluentes, podem ser utilizadas também para diminuir a concentração deste fármaco (Jones *et al.*, 2004). A Biodegradação é provavelmente a via mais comum para a degradação de muitos compostos farmacêuticos (Jones *et al.*, 2004). A tabela 5 dá exemplos de processos de remoção de produtos farmacêuticos nas águas superficiais através da fotólise e biodegradação.

Tabela 5. Exemplos de processos de remoção de produtos farmacêuticos em águas superficiais (Adaptado de Pal *et al.*, 2010).

Composto	Atenuação Natural	
	Fotólise Natural	Biodegradação
Ciprofloxacina	-	-
Naproxeno	Luz solar direta em água mineral; $t_{1/2}$ = 42 min	-
Ibuprofeno	Baixa $t_{1/2}$ = 600 – 9900h;	Lenta, $t_{1/2}$ = 450-480h
Diclofenac	Rápida	Rápida
Ácido Mefenâmico	Lenta, $t_{1/2}$ =78.97h	Baixa, $t_{1/2}$ = 300-2500
Paracetamol	Lenta $t_{1/2}$ =56.35h	Baixa, $t_{1/2}$ = 50-1400h
Carbamazepina	Baixa $t_{1/2}$ =84-2100h	Baixa, $t_{1/2}$ = 3000 – 5600 h
Propranolol	Fácil $t_{1/2}$ =6-8,3	Lenta, $t_{1/2}$ = 120 – 620h
Gemfibrozil	-	-
Bezafibrato	-	-
Estriol	-	-
17α- etinilestradiol	Irradiação de luz natural: $t_{1/2}$ < 1,5 dias em água do mar	Persistente

Contudo os fármacos são construídos com o intuito de persistirem enquanto a sua atividade farmacológica é exercida (Cartagena, 2011) e como a sua taxa de introdução no ambiente aquático é muito superior à sua taxa de degradação estes compostos são

considerados pseudo-persistentes, não sendo portanto degradados facilmente (Nikolaou *et al.*, 2007; Huerta *et al.*, 2012).

Como tal, e enquanto os compostos farmacêuticos não são degradados, ocorre acumulação destes nos ecossistemas. Podendo ocorrer bioacumulação, ou seja, quando a água está concentrada com algum tipo de contaminante, este é absorvido e acumulado nos tecidos dos organismos aquáticos. A bioacumulação é um fator importante para as avaliações de risco, visto que o aumento da concentração nos tecidos pode induzir efeitos adversos sobre a biota (Jones *et al.*, 2004; Lages, 2011).

A acumulação de compostos ao longo da cadeia alimentar, dentro de um ecossistema, é designada como bioamplificação (Jones *et al.*, 2004; Lages, 2011). Sendo um dos exemplos de bioacumulação e persistência no ambiente os antibióticos, por apresentarem elevada solubilidade e não serem facilmente biodegradáveis (Wollenberger *et al.*, 2000).

Na figura 8 estão resumidos os mecanismos pelos quais os fármacos são metabolizados no corpo humano e como os produtos de transformação destes são obtidos no ambiente.

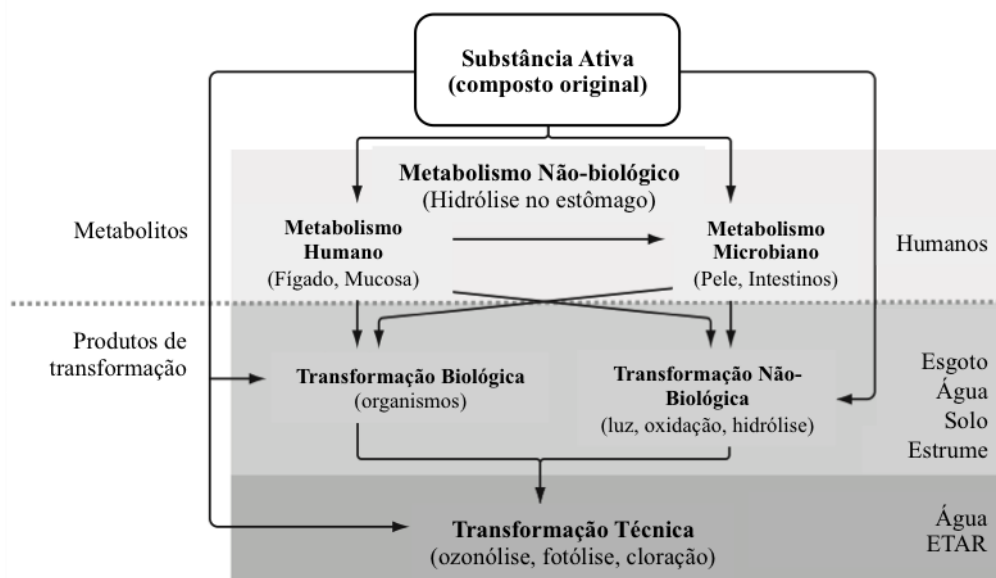


Figura 8. Resumo dos processos de formação de metabolitos e produtos de transformação (Adaptado de Kümmerer, 2010).

Capítulo 4. Detecção qualitativa e quantitativa de fármacos no ambiente

Após a sua emissão para o meio ambiente, seja por que via for, os fármacos acumulam-se. Isto acontece porque a sua taxa de degradação é inferior à de libertação e por apresentarem uma série de características que lhes permitam lá persistir (Huerta *et al.*, 2012; Nikolaou *et al.*, 2007). A título de exemplo, a persistência ambiental de vários fármacos, tais como a eritromicina, a ciclofosfamida, o naproxeno, sulfametoxazol, sulfassalazina e ácido clofíbrico é superior a um ano (Mompelat *et al.*, 2009; Zuccato *et al.*, 2000).

Já foram demonstradas as diferentes vias de entrada desta classe de contaminantes e como estes persistem no ambiente. Posto isto, é fundamental perceber que tipo de riscos podem advir desta presença. Para que esta avaliação possa ser correta, é necessária a validação de métodos analíticos que permitam a sua extração e determinação em diversas matrizes biológicas e ambientais (Huerta *et al.*, 2012).

O conhecimento atual sobre a presença de resíduos farmacêuticos no ambiente, é em grande parte atribuível aos avanços tecnológicos a nível das técnicas de análise decorridas ao longo dos últimos anos. Devido à instrumentalização, à precisão e sensibilidade dos métodos analíticos, é possível detetar, quantificar e identificar quantidades vestigiais (na gama dos $\mu\text{g/L}$ e ng/L) de resíduos farmacêuticos presentes em diversas matrizes (Fent *et al.*, 2006; WHO, 2012a).

A presença de resíduos farmacêuticos no ambiente é abrangente como é descrito neste trabalho. No entanto não existem muitos estudos sobre a presença de fármacos na água potável, o que não significa que estes não estejam presentes (tabela 5) (Mompelat *et al.*, 2009).

Apesar das concentrações detetadas serem por norma muito baixas e de não estar estabelecido nenhum tipo de consequência na sociedade (hipótese que não pode ser descartada), a presença de resíduos farmacêuticos no ambiente e na água potável tem gerado alguma preocupação entre as partes interessadas: governos, sociedade, reguladores e fornecedores de água potável. Posto isto, a Organização Mundial de Saúde (OMS), na sequência de vários pedidos por parte de vários Estados-Membros sobre o assunto, decidiu colocar esta questão ao Comitê de Qualidade de água potável em 2005. Neste contexto foram realizados vários estudos na Austrália, Reino Unido e EUA (conclusões na último capítulo deste trabalho) (WHO, 2012a).

Na tabela 6 está um resumo de compostos farmacêuticos detetados na água potável em todo o mundo.

Tabela 6. Resumo de compostos farmacêuticos detetados na água potável em todo o mundo (Adaptado de Mompelat *et al.*, 2009).

Terapêutica	Composto	Concentração Máxima Detetada (ng/L)	País
Antibiótico	Triclosan	724	EUA
	Anticonvulsivante	Carbamazepina	24
		140-258	EUA
		43,2	França
		60	Alemanha
Fenitoína		1,3	EUA
	Primidona	40	Alemanha
Antidepressivos e ansiolíticos	Amitriptilina	1,4	França
	Diazepam	10	Reino Unido
		23,5	Itália
	Meprobamato	5,9	EUA
Antineoplásico	Bleomicina	13	Reino Unido
Meios de Contraste	Diatrizoato	1200	Alemanha
	Iopromida	<50	Alemanha
Antidislipídicos	Bezafibrato	27	Alemanha
	Ácido clofíbrico	50-270	Alemanha
		5,3	Itália
AINES e Analgésicos	Gemfibrozil	70	Canadá
	Paracetamol	210,1	França
	Diclofenac	6-35	Alemanha
		2,5	França
	Ibuprofeno	3	Alemanha
		0,6	França
		8,5	Finlândia
		1350	EUA
Cetoprofeno	8,0	Finlândia	
	3,0	França	
Analgésicos Opióides	Codeína	30	EUA
Estimulantes	Cafeína	60-119	EUA
		22,9	França

Os elevados níveis de AINES, que foram detetados sobretudo na Europa e EUA, podem ser associados à sua elevada taxa de utilização. Por outro lado, a carbamazepina ocorre devido à elevada resistência à degradação que possui (a sua taxa de remoção em ETAR chega a ser inferior a 10%). Os meios de contraste também estão presentes neste levantamento. Destes o diatrizoato foi o que mais se destacou. São compostos com elevada polaridade e persistência tanto ao metabolismo

como à degradação ambiental (Comerton *et al.*, 2009; Madureira *et al.*, 2010; Mompelat *et al.*, 2009; Santos *et al.*, 2010).

A falta de conhecimento sobre esta temática é em muito devido às dificuldades analíticas de deteção e identificação de fármacos, seus metabolitos e produtos de transformação. Tanto porque se tratam de milhares de compostos, tal como estão sujeitos às condições ambientais que dificultam a sua deteção: diluição, adsorção, sedimentação, suspensão, biotransformação, biodegradação (Comerton *et al.*, 2009; Madureira *et al.*, 2010; Mompelat *et al.*, 2009; Pal *et al.*, 2010).

Por exemplo, no seu estudo, Madureira *et al.* (2010) justificam que as baixas concentrações relatadas no Verão e no Outono para o ácido fenofibrico, sulfametoxazol e trimetoprim, possivelmente poderão estar relacionadas com a eventual diminuição do fluxo do estuário que em contra partida é compensado com as elevadas taxas de eliminação por via fotoquímica, que se fazem sentir durante este período. É também referido que se possam observar possíveis variações sazonais das taxas de consumo, geralmente não são esperadas, uma vez que os compostos são administrados continuamente (*e.g.* carbamazepina) ou, ocasionalmente (*e.g.* antibióticos), normalmente sem nenhuma associação específica a uma estação do ano. O efeito das variações dos fluxos de água também pode afetar este tipo de análise. As influências das marés e das estações do ano (concentrações de carbamazepina são superiores no verão e outono), variações dos fluxos de afluentes e descargas das barragens. Todos estes factores afetam o grau de diluição dos compostos o que pode dificultar a sua deteção e quantificação (Comerton *et al.*, 2009; Madureira *et al.*, 2010).

4.1. Técnicas de deteção

Os fármacos são considerados compostos potencialmente perigosos para o ambiente devido à sua persistência, por possuírem atividade biológica e capacidade de alterar processos fisiológicos tal como a possibilidade de atuarem em sinergia e assim terem impacto negativo nos organismos. Encontram-se no ambiente em concentrações de ng/L e µg/L e possuem propriedades muito variáveis, o que torna a sua análise um desafio para a comunidade científica (Kasprzyk-Hordern, Dinsdale & Guwy, 2008). Para se detetar estas quantidades vestigiais, em diversas matrizes (maioritariamente na água), foi necessário desenvolver técnicas suficientemente sensíveis e precisas

(Calisto, Bahlmann, Schneider & Esteves, 2011).

Não existem métodos de análise padronizados para a análise destes micropoluentes ambientais devido à elevada diversidade de características físicas e químicas que estes apresentam. Na literatura estão descritos alguns métodos de análise, sendo que a maioria focam uma classe específica de compostos farmacêuticos e poucos se baseiam em métodos aplicáveis à análise de compostos multi-classe (Comerton *et al.*, 2009).

Técnicas que respondam ao desafio da deteção de compostos com tamanha variedade de características e presentes em concentrações tão baixas, são principalmente as técnicas cromatográficas acopladas a espectrometria de massa. A deteção por espectrometria de massas é usada para garantir a identificação das substâncias (Bila & Dezotti, 2003; Kasprzyk-Hordern *et al.*, 2008; Huerta *et al.*, 2012).

A cromatografia é um método de aplicação generalizada em misturas complexas. Trata-se de uma ferramenta versátil e poderosa que permite a separação de compostos químicos semelhantes, podendo ser também utilizada para identificação qualitativa e quantitativa dos compostos previamente separados (Skoog, West, Holler & Crouch, 2006). O método cromatográfico a utilizar depende principalmente das propriedades físico-químicas do(s) composto(s) que se pretende analisar (figura 9 e 10).

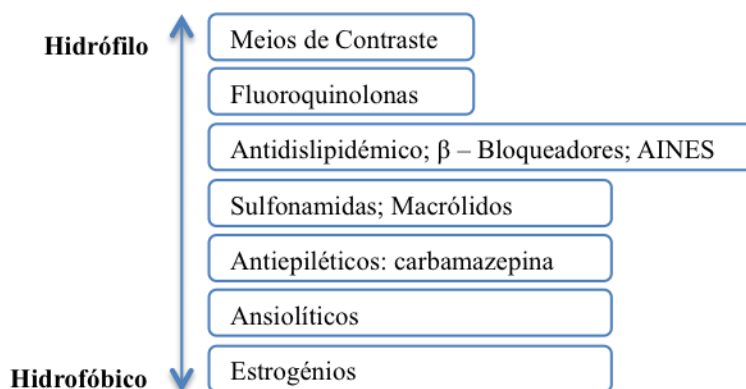


Figura 9. Grau de hidrofiliicidade e hidrofobicidade de alguns fármacos (Adaptado de Fatta *et al.*, 2007).

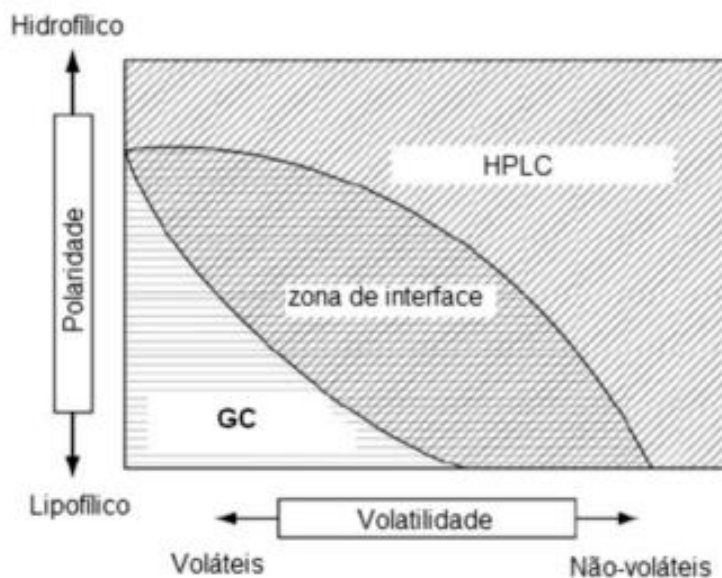


Figura 10. Faixa de aplicação da HPLC e GC para determinação de poluentes orgânicos emergentes baseados nas suas propriedades físico-químicas: polaridade e volatilidade (Retirado de Silva & Collins, 2011).

A cromatografia líquida (LC) é mais aplicada para a análise de compostos que sejam mais polares, não voláteis e termicamente instáveis. Por outro lado, para compostos voláteis e termicamente estáveis, a cromatografia gasosa (GC) é a técnica mais apropriada (Skoog *et al.*, 2006; Bila & Dezotti, 2003; Calisto *et al.*, 2011; Huerta *et al.*, 2012; WHO, 2012a).

As técnicas de análise de referência, para este tipo de compostos e matrizes, que a literatura descreve são:

- Cromatografia gasosa com espectrometria de massa (GC-MS) ou espectrometria de massa em tandem (GC-MS/MS);
- Cromatografia líquida com espectrometria de massa (LC-MS) ou espectrometria de massa em tandem (LC-MS/MS).

A figura 11 dá exemplos de fármacos detetados em matrizes aquosas recorrendo às técnicas de referência.

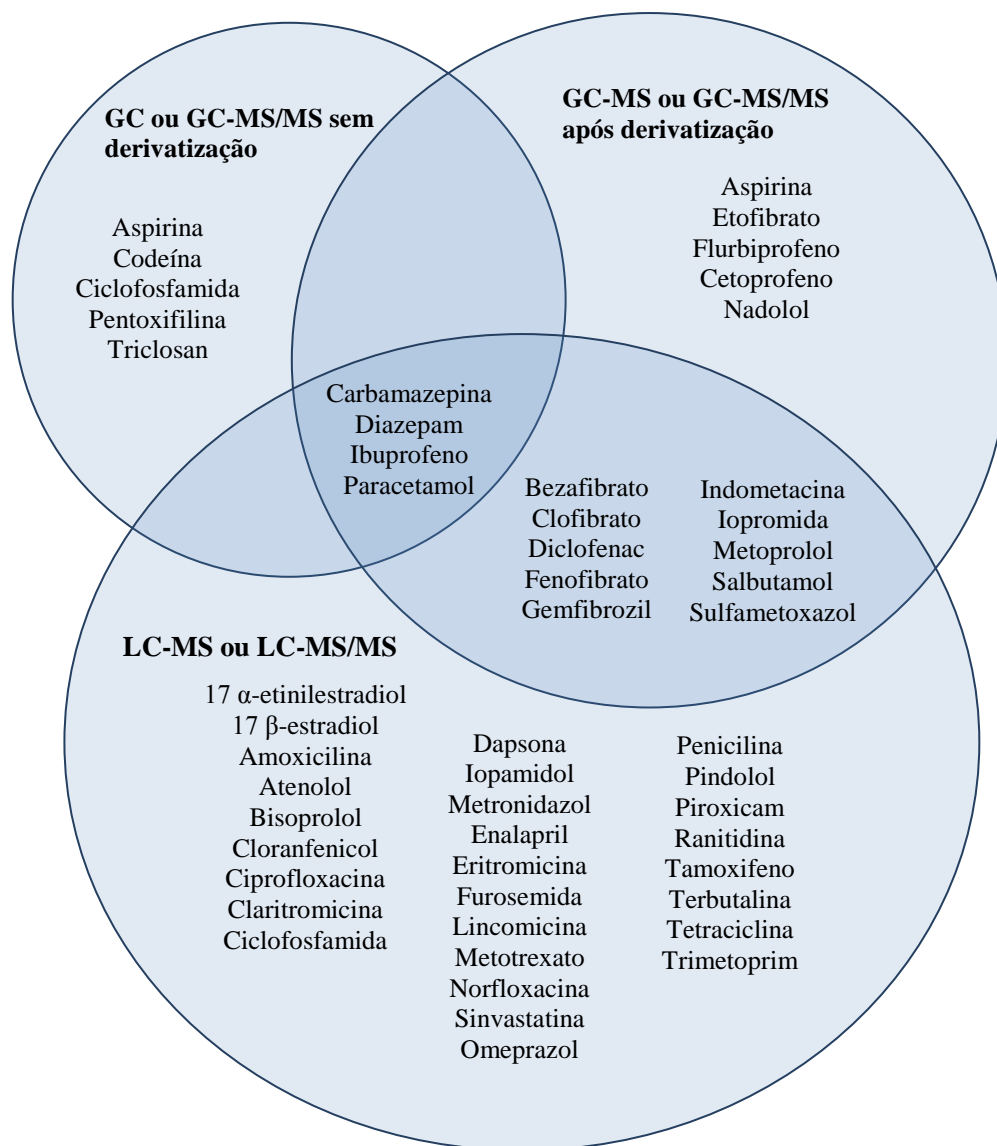


Figura 11. Métodos analíticos aplicados para detetar produtos farmacêuticos em matrizes aquosas (Adaptado de World Health Organization, 2012a).

A preparação da amostra para posterior análise, é um passo importante, englobando três passos fundamentais: pré-tratamento, limpeza e concentração da amostra (figura 12). Embora existam várias técnicas de preparação, todas pretendem remover as potenciais interferências presentes na amostra; se necessário converter o analito para uma forma mais adequada à sua análise (*e.g.* através de derivatização ou ajuste de pH); aumentar a sua concentração e tornar o método o mais robusto e reprodutível possível.

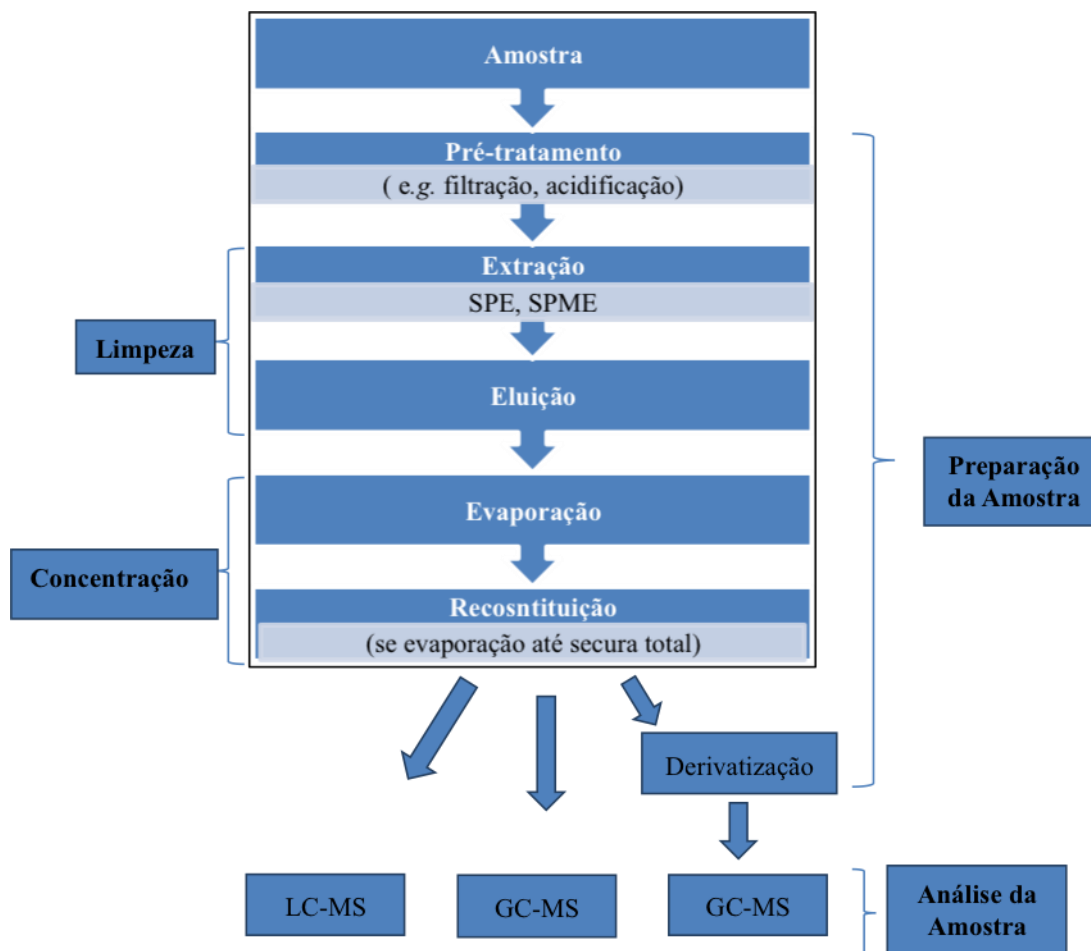


Figura 12. Esquematisação das várias etapas de preparação da amostra para análise cromatográfica (Comerton *et al.*, 2009).

As amostras normalmente contêm compostos interferentes, tais como a matéria orgânica, que podem diminuir a eficiência do processo de extração. Como tal, para reduzir as interferências, as amostras estão sujeitas a uma fase de limpeza (por norma são filtradas) (Comerton *et al.*, 2009).

Outro passo importante durante o pré-tratamento da amostra é o ajuste do pH. Sendo este um parâmetro crítico de todo este processo, pois determina a forma química e a estabilidade do analito tal como a sua interação com o solvente de extração (Fatta *et al.*, 2007).

A técnica mais utilizada para a limpeza preparação da amostra, é a extração em fase sólida (SPE). Esta técnica envolve a interação da amostra (líquida ou gasosa) com uma fase sólida ou adsorvente, em que o analito é seletivamente adsorvido. Outras técnicas como por exemplo, a microextração em fase sólida (SPME) tem sido aplicada por apresentar algumas vantagens em relação à SPE (em termos de

velocidade, facilidade de manuseio da amostra e minimizar o uso de solventes). Esta técnica também é baseada no equilíbrio de partição do analito entre o adsorvente e a amostra (Comerton *et al.*, 2009). No entanto a precisão do SPME é inferior à obtida por SPE (Fatta *et al.*, 2007).

De seguida o extrato obtido é concentrado por evaporação (recorrendo a um fluxo de azoto). São evaporadas até um volume de 50 a 500 μ l as amostras a serem analisadas por GC e até à secura total os extratos das amostras para análise por LC. Da primeira é utilizada uma fração do volume obtido, no segundo caso reconstituísse com solvente apropriado (Comerton *et al.*, 2009).

Estando concluído o passo de concentração da amostra, esta encontra-se preparada para ser analisada segundo a técnica mais apropriada às características da amostra. Por vezes, antes da análise de produtos farmacêuticos polares por GC-MS é necessário ainda proceder a um passo de derivatização (Fatta *et al.*, 2007). Este passo permite alargar a aplicabilidade da CG por diminuir a polaridade do composto e aumentar a sua volatilidade e estabilidade térmica. Aumentando assim a sensibilidade do método (Comerton *et al.*, 2009). Uma desvantagem deste passo é que realizado recorrendo a substâncias tóxicas e carcinogêneas, como o diazometano (Fatta *et al.*, 2007). Outra desvantagem da derivatização é que as elevadas temperaturas utilizadas podem resultar em perda da amostra por degradação térmica ou transformação do composto (Comerton *et al.*, 2009).

Para compostos extremamente polares (β -bloqueadores, *e.g.* atenolol e sotalol), a derivatização pode não ser completa, pelo que a utilização de cromatografia líquida com espectrometria de massa em tandem apresenta maior seletividade (Fatta *et al.*, 2007; Ternes, 2001). Mas para que seja possível a conjugação destas duas técnicas é necessário ionizar a amostra. Isto porque é requerido que a amostra esteja no estado gasoso para que se possa identificar o composto utilizando a espectrometria de massas. Para tal recorre-se a técnica de *electrospray* (ESI) ou ionização química à pressão atmosférica (Skoog *et al.*, 2006).

A combinação CL-MS para misturas complexas nem sempre possui sensibilidade suficiente para a análise da amostra. Como tal, a literatura refere, que a maioria das análises são realizadas pelo acoplamento de dois ou mais analisadores de massas em conjunto. Esta técnica é conhecida como espectrometria de massas em tandem (LC-

MS/MS ou GC-MS/MS) (Skoog *et al.*, 2006; Kasprzyk-Hordern *et al.*, 2008).

Por apresentar elevada sensibilidade e seletividade, a LC-MS/MS é largamente aplicada em análises de resíduos farmacêuticos presentes em matrizes complexas (tais como efluentes), sem precisar de derivatização (Fent *et al.*, 2006; Fatta *et al.*, 2007).

Outras técnicas alternativas têm sido descritas para análise de matrizes biológicas, os métodos imunquímicos (Huerta *et al.*, 2012). Destes, a ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) tem sido muito utilizado, por se tratar de um imunoensaio bastante sensível. Baseia-se na interação antígeno-anticorpo detetada por reações enzimáticas, isto é, na placa de ELISA encontra-se uma enzima que serve de marcador ligada a um antígeno ou anticorpo, ao que, se a proteína a detetar estiver presente, ocorre a referida reação que é quantificável (Roque, 2009).

Este imunoensaio apresenta várias vantagens quando comparado com as técnicas de referência acima descritas. Permite a análise de várias amostras, rapidez de execução, baixo custo e normalmente as amostras não precisam de ser previamente tratadas (Calisto *et al.*, 2011).

Calisto *et al.* (2011) consideram que esta técnica apresenta elevada aptidão para efetuar rastreios e monitorizar o ambiente e enfatiza que seria vantajoso utilizar com o mesmo intuito, duas técnicas (que se complementam): ELISA e LC-MS/MS. Numa primeira análise aplicar o imunoensaio com o propósito de identificar áreas contaminadas (pois implica análise de inúmeras amostras no menor espaço de tempo) e de seguida recorrer a uma técnica mais precisa (LC-MS/MS) para reanalisar as amostras ou resultados questionáveis e quantificação precisa dos contaminantes. Não é razoável considerar a LC-MS/MS como uma abordagem apropriada para estudos prévios, que requerem a análise de vastas áreas, bem como ELISA não é uma técnica com a precisão necessária para este tipo de análises (Calisto *et al.*, 2011).

O desejável é o desenvolvimento de métodos analíticos confiáveis, reproduzíveis, de rápida execução, com a capacidade de detetar simultaneamente vários compostos presentes em quantidades mínimas e com propriedades físico-químicas distintas. No entanto, o que tem surgido como opção viável é, a partir de uma pré-seleção de compostos que representem riscos para os ecossistemas aquáticos e terrestre, tal como para a saúde humana, desenvolver métodos de deteção simultânea credíveis que permitam monitorizar a sua presença na água e avaliar a eficácia dos processos de

tratamento. A investigação e desenvolvimento de novos métodos de análise tem-se baseado em minimizar o tempo de preparação da amostra, o custo de todo o processo, tal como a utilização de reagentes químicos (Comerton *et al.*, 2009; Fatta *et al.*, 2007; Ternes, 2001).

Capítulo 5. Caso Português

Embora se tenha constatado a presença de resíduos farmacêuticos no ambiente aquático na década de 70, só a partir dos anos 90 esta questão se tornou emergente. Muitos estudos foram realizados em vários países da Europa central e ocidental e da América do norte (Hughes *et al.*, 2013). No entanto Portugal não seguiu esta tendência e como tal as informações existentes sobre esta classe de contaminantes no nosso país são escassas (Calisto *et al.*, 2011; Salgado, Noronha, Oehmen, Carvalho & Reis, 2010).

Em anexo (anexo 1) são citadas notícias publicadas na imprensa nacional sobre a ocorrência de fármacos no ambiente. O primeiro caso relata a presença de antibióticos, ibuprofeno e paracetamol nos cursos de água, a segunda refere a presença de medicamentos psiquiátricos na ria de Aveiro e a última referencia que a EPAL (Empresa Portuguesa das Águas Livres) encontrou medicamentos, como antibióticos, anticonvulsivantes, anti-inflamatórios e cafeína na água que abastece Lisboa. Consideram, tal como descrito na literatura, que esta presença se deve ao fato de as ETAR não estarem preparadas para remover estes compostos (Comerton *et al.*, 2009; Davim, 2013; Heberer, 2002; Nikolaou *et al.*, 2007; Pelicano, 2013; Pharmaceutical Input and Elimination from Local Sources, 2010; Schreck, 2012).

5.1. Exemplos de estudos em Portugal

5.1.1. Análise das tendências espaciais e temporais de distribuição de seis fármacos no Rio Douro por Madureira *et al.* (2010)

Um estudo pioneiro em Portugal, cujo principal objetivo era analisar as tendências espaciais e temporais de distribuição de seis fármacos (carbamazepina, diazepam, ácido fenofibríco, propranolol, trimetoprim e sulfametoxazol) ao longo do Rio Douro foi realizado por Madureira *et al.* (2010). As amostras foram recolhidas, entre outubro de 2007 a julho de 2008, de onze locais diferentes do rio, na maré vazante e enchente e durante as quatro estações do ano.

As amostras foram analisados por LC-MS/MS após extração em fase sólida (SPE) (Madureira *et al.*, 2010).

Todos os compostos foram detetados pelo menos uma vez, sendo que a carbamazepina foi detetada em todas as amostras. Tal como foi referido anteriormente, os autores justificam esta presença constante deste anticonvulsivante devido ao fato de ser muito utilizado no nosso país (26% dos anticonvulsivantes consumidos à data do estudo), pela baixa eficiência das ETAR na sua remoção ($\leq 20\%$), por este ser excretado conjugado como glucuronido e ainda por se tratar de um fármaco persistente no ambiente (capaz de resistir à fotodegradação) (Madureira *et al.*, 2010; Mompelat *et al.*, 2009).

O sulfametoxazol e trimetoprim, foram detetados em cerca de 33 e 34% das amostras respectivamente. É justificado pelo facto de serem excretado na sua forma original (isto é, inalterada) em percentagens significativas, 60% para o trimetoprim e o sulfametoxazol em 15%. Tal como as taxas de remoção nas ETAR não são muito favoráveis, 60 e 20% respectivamente (Madureira *et al.*, 2010).

O propranolol foi detetado em 38% das amostras e em concentrações inferiores ao normalmente encontradas por outros estudos. Apesar do seu elevado consumo em Portugal, este fármaco apenas é excretado na sua forma inalterada em menos de 1%, a sua taxa de remoção nas ETAR é elevada (96%) e é facilmente fotodegradado (Madureira *et al.*, 2010).

O ácido fenofibrico e o diazepam obtiveram uma frequência de deteção de 32 e 13% respectivamente. Sendo descrito pela literatura que ambos são sensíveis à fotodegradação (Calisto & Esteves, 2009; Madureira *et al.*, 2010).

Os autores concluíram que em termos espaciais, as maiores concentrações de fármacos foram detetadas nas áreas mais populadas e perto das ETAR. Estando de acordo com outros estudos, em que se afirma que as ETAR são fontes significativas de libertação de fármacos oriundos da excreção humana e descarte indevido de medicamentos para o ambiente devido ao facto de estas não terem sido concebidas para degradar/remover esta classe de compostos.

Em relação às variações temporais, as estações do ano e o ciclo das marés, neste estudo não foram encontradas diferenças significativas. Sendo que as pequenas diferenças podem ser explicadas.

Madureira *et al.*, concluíram que apesar das concentrações detetadas estarem abaixo das concentrações com efeito observável (NOEC), a margem de segurança pode ser reduzida pela presença de vários compostos farmacêuticos que possivelmente podem apresentarem efeitos sinérgicos e assim possam afetar negativamente os organismos aquáticos. Defende ainda a necessidade de monitorização contínua dos recursos hídricos, com a finalidade de avaliar a contaminação farmacêutica tal como investigar as suas fontes e a sua distribuição.

5.1.2. Análise de produtos farmacêuticos em cinco estações de tratamento de águas residuais em Portugal por Salgado *et al.* (2010)

Neste estudo foram recolhidas amostras do afluente, efluente e lodo de 5 ETAR portuguesas (Setúbal, Fernão Ferro, Cussena, Valdeão, Quinta da Bomba) durante a primavera e o outono. Os compostos para análise neste estudo foram selecionados com base na taxa de consumo (informações fornecidas pelo Infarmed) e foram analisados através de LC-MS após extração em fase sólida (SPE) (Salgado *et al.*, 2010).

Dos 59 produtos farmacêuticos estudados, foram detetados 33. Sendo que os AINEs foram os compostos que foram detetados em maior concentração, especialmente o ibuprofeno. As concentrações encontradas de enalapril, cafeína e de ácido clofíbrico foram elevadas mesmo após tratamento. O que sugere que são compostos difíceis de serem removidos pelas ETAR. Como era espectável para os autores, as concentrações detetadas no efluente para a maioria dos fármacos foram inferiores às da afluente. Os autores justificam esta ocorrência com a possibilidade de ocorrência de transformações dos compostos e a existência de algum tipo de degradação durante o tratamento ou adsorção à lama gerada (Salgado *et al.*, 2010).

Tal como no estudo anterior, as variações sazonais (primavera e outono) não foram observáveis (Salgado *et al.*, 2010).

5.1.3. Quantificação da Carbamazepina em amostras recolhidas da Ria de Aveiro, por Calisto *et al.* (2011)

A carbamazepina (antiepilético) é dos fármacos que mais frequentemente é detetado em ambientes aquáticos. Tal como já foi referido ao longo deste trabalho, as razões para esta constante presença como contaminante é devida à sua baixa remoção em

ETAR ($\leq 20\%$) e por apresentar elevada resistência à bio e fotodegradação. Tem sido proposto por diversos autores que este composto seja utilizado como um indicador de níveis e locais de contaminação devido precisamente às características que lhe conferem elevada persistência ambiental (Mompelat *et al.*, 2009; Calisto *et al.*, 2011; Madureira *et al.*, 2010).

Este estudo utilizou uma ferramenta para a deteção da carbamazepina diferente das técnicas a que usualmente se recorre (LC-MS/MS ou GC-MS/MS). Foram recolhidas amostras, entre abril e maio de 2010, de diversos locais da ria: água subterrânea, superficiais e de efluentes (após as três fases do processo: decantação primária, tratamento biológico secundário e decantação secundária). As quais foram analisadas aplicando a técnica ELISA. De modo a validar os resultados obtidos pelo imunoensaio também se realizou análise por LC-MS/MS.

Segundo os resultados obtidos pelo imunoensaio, a carbamazepina estava presente em todas as amostras analisadas. As diferenças das concentrações das amostras recolhidas ao longo do processo de tratamento não eram significativas. O que corrobora com as informações provenientes de outros estudos (*e.g.* Madureira *et al.*, 2010). Este fármaco não é removido pelas ETAR e é altamente persistente no ambiente (Calisto *et al.*, 2011).

A validação com LC-MS/MS mostrou que os resultados obtidos com ELISA são muito satisfatórios e que os imunoensaios podem ser uma mais valia para este tipo de estudos, como já foi discutido no subcapítulo 4.1.

5.2. Legislação Nacional

A legislação nacional respeitante à qualidade da água está descrita em dois diplomas. O Decreto-Lei nº 236/98 de 1 de Agosto estabelece normas, critérios e objetivos de qualidade com a objetivo de proteger o meio aquático e melhorar a qualidade das águas. Aplica-se às águas destinadas à produção de água para consumo humano (superficiais e subterrâneas), águas para suporte da vida aquícola, águas balneares e de rega. O Decreto-Lei nº 306/2007 de 27 de Agosto estabelece regula a qualidade da água para consumo humano. Existe ainda outro documento, o Decreto-Lei nº 103/2010 de 24 de Setembro, que é relativo a normas de qualidade ambiental (NQA) tendo em conta a política da água. Estas normas têm como objetivo o controlo da poluição, estabelecendo níveis máximos de determinadas substâncias (designadas de

prioritárias) na água, sedimentos e na biota. No entanto, nenhum dos diplomas refere a monitorização de compostos emergentes, tais como os compostos farmacêuticos (Decreto-Lei n.º 306/2007; Decreto-Lei n.º 236/98 & Decreto-Lei n.º 103/2010).

A Directiva 2000/60/CE (Directiva - Quadro Água) estabelece um quadro geral de proteção das águas de superfície e das águas subterrâneas, definindo medidas que assegurem a redução gradual da poluição das águas subterrâneas e evitem a agravamento da sua poluição. Esta incumbe à Comissão Europeia, que de quatro em quatro anos, realize uma revisão da lista das substâncias prioritárias (Anexo X desta directiva), identificando compostos que apresentem risco significativo para o meio aquático ou por intermédio deste, bem como a apresentação de propostas que reduzam as suas emissões (Directiva 2000/60/CE).

O Relatório da Comissão ao Parlamento Europeu e ao Conselho, da última revisão do anexo X da Directiva 2000/60/CE, propõe que o 7α -Ethinilestradiol, o 17β -Estradiol e o diclofenac sejam considerados substâncias prioritárias (Comissão Europeia, 2012a).

Às substâncias contidas no anexo X da Directiva-Quadro Água, são atribuídas conjuntos de opções estratégicas, consoante a sua classificação. Às substâncias propostas, acima referidas, foi atribuído a opção de estratégia A3c. São considerados como substâncias crescentes e cumulativas, no entanto ainda não foram regulamentados pela Directiva – Quadro Água. A opção A3c diz respeito novas substâncias incluindo fármacos (Comissão Europeia, 2012b).

As estratégias propostas serão: monitorização das substâncias, adaptações das ETAR e reduzir as emissões de 17β -Estradiol de origem pecuária para o meio aquático (Comissão Europeia, 2012b).

Tabela 7: Proposta de inclusão do 7α -Ethinilestradiol, 17β -Estradiol e do Diclofenac e suas respetivas normas de qualidade ambiental (Comissão Europeia, 2012c).

Substância	NQA – MA águas de superfície interiores ($\mu\text{g/l}$)	NQA – MA Outras águas de superfície ($\mu\text{g/l}$)
17α - Ethinilestradiol	$3,5 \times 10^{-5}$	7×10^{-6}
17β -Estradiol	4×10^{-4}	8×10^{-5}
Diclofenac	0,1	0,01

A EPAL, empresa de abastecimento de água de cerca de 2,9 milhões de consumidores em Portugal, no âmbito do Projeto de Monitorização de Fármacos no Sistema de Abastecimento da EPAL, monitoriza fármacos no sistema de abastecimento. O projeto prevê a monitorização os seguintes fármacos:

- **Antibióticos:** amoxicilina, ciprofloxacina, doxiciclina, eritromicina, oxitetraciclina, sulfadiazina, sulfamerazina, sulfametazina, sulfametoxazol;
- **AINEs e analgésicos:** ácido acetilsalicílico, cetoprofeno, diclofenac, ibuprofeno, indometacina, naproxeno, nimesulida, paracetamol;
- **Antidislipídemicos:** ácido clofíbrico, bezafibrato, gemfibrozil, sinvastatina
- **β- Bloqueadores:** atenolol, Metoprolol, propranolol
- **Estimulante do SNC:** cafeína
- **Anticonvulsivante:** carbamazepina
- **Antidepressivos:** fluoxetina, oxazepam
- **Hormonas:** gestodeno, testosterona
- **Antidiabéticos orais:** metformina
- **Corticosteróides e glucocorticóides:** cortisona, hidrocortisona, prednisolona, prednisona (EPAL, 2012).

Da monitorização efetuada pela empresa, são detetados resíduos farmacêuticos em quantidades residuais (Diário Digital / Lusa, 2013a).

Apesar de não estar provado qualquer tipo de efeito dos resíduos farmacêuticos, presentes na água, na saúde humana, o Infarmed e a Apifarma, no seminário internacional "Fármacos no Ambiente: visão global e futuro", realizado em Coimbra (a 24 de Junho de 2013), garantiram que iriam ser implementadas medidas para evitar ou minimizar esse risco (Diário Digital / Lusa, 2013b; Ciência Hoje, 2013).

Capítulo 6. Ecotoxicologia

Os fármacos são compostos biologicamente ativos, desenvolvidos para alterar processos fisiológicos. São concebidos para permanecerem ativos enquanto a sua ação terapêutica não tiver sido concluída (Cartagena, 2011). São substâncias persistentes que ao serem libertadas para o ambiente, este fica suscetível aos seus efeitos (Giri & Pal, 2012; Nunes, 2010). Apesar de serem encontrados em quantidades vestigiais, os seus efeitos sobre os ecossistemas e na sociedade são uma preocupação em ascensão (Pal *et al.*, 2010).

Os efeitos que estes exercem no meio ambiente são ainda pouco conhecidos (Kümmerer, 2010). Contudo as informações provenientes de estudos recentes demonstram a possibilidade de ocorrência de efeitos negativos nos ecossistemas e que incontornavelmente afetarão a longo prazo a saúde pública (Giri & Pal, 2012).

Ao contrário do que se observa em relação a outros poluentes, os medicamentos contaminam o ambiente de forma crónica, pois, apesar de serem cedidos em quantidades geralmente reduzidas, são continuamente lançados no ambiente. O que faz com que lá permaneçam apesar de possuírem baixas taxas de persistência (Nikolaou *et al.*, 2007).

Como já foi referido, os produtos farmacêuticos podem ser bioacumuláveis nos organismos e, conseqüentemente, no ecossistema (Lages, 2011). Podem afetar negativamente a biota aquática através de modificações dos processos fisiológicos, funções reprodutivas; aumentando as taxas de cancro e contribuindo para o desenvolvimento de resistências bacterianas a antibióticos e assim ter reflexos na saúde pública (Bila & Dezotti, 2007; Roque, 2009).

Para que ocorra efeito terapêutico, tanto em humanos como em animais, a maioria dos produtos farmacêuticos tem de interagir com um alvo (um receptor específico, enzima, ou processo biológico) - efeito fármaco-dinâmico (Boxall *et al.*, 2012). Devido à conservação dos processos fisiológicos e à presença de moléculas alvo idênticas, os produtos químicos afetam de forma semelhante tanto os seres humanos como as várias espécies de animais (Boxall *et al.*, 2012; Verlicchi, Aukidy & Zambello, 2012).

Apesar de todos os esforços por parte da comunidade científica, nos últimos anos,

para determinar as consequências e prever os riscos inerentes à presença de diferentes produtos farmacêuticos no meio ambiente, existem poucos exemplos documentados em que foi demonstrado que um produto farmacêutico afeta adversamente um ecossistema (Kümmerer, 2010; Boxall *et al.*, 2012).

Como já foi referido anteriormente, os fármacos apresentam características pseudo-persistentes, devido sobretudo à sua libertação constante para o ambiente. Por norma a sua taxa de libertação é superior à de degradação. Como tal, a biota aquática fica suscetível aos efeitos provocados por bioacumulação. Os efeitos da exposição a estes poluentes podem ser determinados por dois meios: bioacumulação em organismos não-alvo e os possíveis efeitos ecotoxicológicos (Huerta *et al.*, 2012).

A absorção de poluentes por parte da biota, depende de vários factores: ciclo de vida, reprodução, alimentação e do habitat. Peixes e algas são encontrados praticamente em todos os ambientes aquáticos e desempenham um importante papel ecológico, devido à sua função de transferência de energia para os níveis tróficos superiores (Huerta *et al.*, 2012).

A maioria dos estudos são efetuados em peixes, pois estão continuamente expostos às condições ambientais, o que faz com que incorporem rapidamente as variações a que estão sujeitos. São considerados e utilizados como indicadores de condições ambientais e, como tal, úteis na monitorização de resíduos farmacêuticos no ambiente (Fent *et al.*, 2006; Huerta *et al.*, 2012).

No entanto, o conhecimento sobre a bioacumulação crónica, taxa de degradação e biotransformação de compostos farmacêuticos em organismos não alvo é ainda escasso (Huerta *et al.*, 2012; Santos *et al.*, 2010).

Estudos ecotoxicológicos só estão disponíveis para cerca de 1% dos produtos farmacêuticos e poucos são os novos fármacos que são submetidos a este tipo de avaliações (Tambosi *et al.*, 2010).

A forma mais eficiente de avaliar os efeitos que determinado composto farmacêutico tem sobre organismos não-alvo, inclui a apreciação de efeitos a curto (efeitos agudos) e a longo prazo (efeitos crónicos) (Santos *et al.*, 2010).

Apesar dos estudos de ecotoxicologia mais frequentemente realizados serem os de curto prazo, são as avaliações a longo prazo que têm maior significado. Isto porque os

primeiros são úteis aquando da descarga accidental de fármacos, contrastando com o que é observado no ambiente (baixas concentrações) (Santos *et al.*, 2010).

É na avaliação dos efeitos agudos que as taxas de mortalidade podem ser observadas. Por outro lado, a avaliação dos efeitos crónicos, determina como a exposição a várias concentrações de determinada substância ao longo do tempo, afeta as taxas de crescimento e reprodução de determinada espécie (Santos *et al.*, 2010).

Do que se conhece até agora, os organismos aquáticos não apresentam toxicidade aguda nas concentrações atualmente detetadas. Só se verificando em concentrações muito superiores às detetadas em águas superficiais. Para se obter mais informação acerca dos efeitos crónicos resultantes da exposição a longo prazo é necessário investir em recursos temporais e financeiros, o que dificulta a obtenção de conhecimento nesta área (Kümmerer, 2010).

Atualmente existem mais de quatro mil fármacos e muitos outros tipos de produtos usados em produtos de higiene pessoal. Seria então impossível avaliar experimentalmente os riscos que estes compostos e os seus percursores acarretam para o ambiente em tempo útil (Boxall *et al.*, 2012).

Embora as avaliações de risco publicadas indiquem que é muito improvável que os resíduos fármacos presentes no ambiente representem riscos para a saúde humana, há que ter em conta que existem muitas lacunas de conhecimento no que se refere à avaliação de riscos associados à exposição a longo prazo e os efeitos de misturas de produtos farmacêuticos mesmo que sejam em baixas concentrações (Kümmerer, 2010; WHO, 2012a).

A grande maioria das avaliações de risco realizadas têm sido baseadas no comportamento e efeito dos compostos individuais, porém os fármacos não se encontram individualmente no ambiente, mas sim em mistura de várias substâncias ativas, seus metabolitos e produtos de transformação. Estas podem apresentar comportamentos e efeitos que diferem dos compostos individuais, inclusive já estão disponíveis alguns estudos em que estes factos são relatados. Posto isto torna-se crucial estudar o comportamentos dos compostos em mistura (Kolpin *et al.*, 2002; Kümmerer, 2010; Santos *et al.*, 2010).

Os estudos têm sido realizados, utilizando invertebrados de água doce (*e.g.* dáfnias), algas, peixe, mexilhões, e também as células embrionárias humanas. Um exemplo referido na literatura é a exposição de antidiabéticos, tais como bezafibrato, fenofibrato e gemfibrozil, a células de cancro da mama em proliferação. O estudo demonstrou que estes fármacos tinham elevada atividade estrogénica (Pal et al., 2010).

6.1. Consequências

Após a sua entrada em compartimentos ambientais, os compostos farmacêuticos presentes no ambiente podem ter impacto a vários níveis: células, órgãos, organismos, populações e ecossistemas. Dois grandes temas têm sido largamente abordados pela comunidade científica, acerca das consequências induzidas por fármacos no meio ambiente, são eles: distúrbios no sistema endócrino causados por substâncias como os estrogénios e o desenvolvimento de resistências bacterianas aos antibióticos (Tambosi *et al.*, 2010).

Desreguladores endócrinos (DE) são substâncias químicas, ou misturas destas que interferem com a ação hormonal normal. Atualmente cerca de 800 DE são conhecidos ou suspeitos de interferirem com o sistema endócrino (World Health Organization, 2012b). Exemplos destes compostos são: pesticidas (DDT, dieldrina, lindano e atrazina), fitoestrogénios, metais, produtos farmacêuticos (*e.g.* hormonas sintéticas), produtos de higiene pessoal, cosméticos e produtos industriais, como o bisfenol A (utilizado em plásticos), PCB, ftalatos, dioxinas e furanos (Carvalho, 2012; Snyder *et al.*, 2008; WHO, 2012b). Os desreguladores endócrinos, presentes no meio ambiente, têm sido relatados como compostos capazes de afetar e causar alterações em animais (diminuição da eclosão de ovos de pássaros, peixes e tartarugas e alterações no sistema reprodutivo de peixes, répteis, pássaros e mamíferos e alterações no comportamento) e para a saúde humana, tal como o potencial de contribuírem para o cancro da mama, cancro da próstata, alterações no sistema nervoso em crianças e cancro da tiróide (Bila & Dezotti, 2007; WHO, 2012b).

Os DE possuem características muito semelhantes às das hormonas, como tal podem interferir nos processos em que estas estão envolvidas. Têm a capacidade de exercer efeitos mesmo em baixas concentrações e podem atuar de diversas formas: ligando-se ao recetor hormonal, exercendo efeito agonista do que seria a resposta natural obtida

da presença da hormona; ligando-se ao recetor sem o ativar, isto é, efeito antagonista (impedindo a ligação da hormona); ligando-se às proteínas transportadoras, o que faz diminuir a quantidade de hormonas presentes em circulação e interferindo com a sua síntese. Posto isto, conclui-se que os DE são capazes de afetar todos os sistemas hormonais do organismo, tal como o desenvolvimento e função dos órgãos reprodutivos e a regulação do metabolismo (WHO, 2012b; Testai *et al.*, 2013).

O aumento da incidência de cancros hormono-dependentes, distúrbios neuro-comportamentais e diminuição da fertilidade, observados nas últimas décadas, exclui como explicação fatores genéticos. Sendo cada vez mais aceite que os fatores ambientais, a alimentação e exposição a químicos são as explicações mais plausíveis. Considera-se que os fatores ambientais, estarão na base de que cerca de 24% das doenças e distúrbios humanos (WHO, 2012b).

Os potenciais riscos que os desreguladores endócrinos podem exercer sobre a saúde humana têm sido alvo de vários estudos (Bila & Dezotti, 2007).

Em 2012 a OMS, publicou um relatório “*State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012*”, no qual alerta para os potenciais efeitos, correlacionando a exposição a DE a doenças em humanas. No sistema reprodutivo feminino, estudos indicam que existe relação entre a exposição a DE (como os PCB, dioxinas e ftalatos) com o desenvolvimento de miomas, síndrome dos ovários policísticos e endometriose. Por exemplo, os PCBs são potentes inibidores dos mecanismos de conjugação responsáveis pela excreção do estradiol. Como consequência prolonga a permanência deste estrogénio endógeno no organismo, fazendo com que a sua ação se prolongue. Este acontecimento pode ser potencialmente relevante para o cancro da mama (WHO, 2012b; Testai *et al.*, 2013). No sistema reprodutivo masculino, exposição a DE pode causar redução na produção de espermatozoides e aumento do risco de cancro testicular e da próstata. Foi descrito que a exposição de mulheres grávidas ao dietilestilbestrol (estrogénio sintético) ou a misturas de DE que interferem com a ação das hormonas masculinas (por exemplo, pesticidas com ação anti-androgénios) durante a gravidez poderão aumentar o risco de malformações congénitas, incluindo criptorquidia (os testículos não descem corretamente) e hipospádia (mal formação do pénis). Recentemente, foram relatadas evidências de que o uso de analgésicos

(paracetamol e AINEs) podem também aumentar o risco de criptorquidia na descendência (Bila & Dezotti, 2007; World Health Organization, 2012b).

Um estudo de coorte prospetivo que pretendia relacionar a exposição intrauterina a analgésicos não sujeitos a receita médica durante a gravidez e a ocorrência de criptorquidia e hipospadia nos descendentes, revelou, apesar das limitações (número limitado de casos de criptorquidia e hipospadia ocorridos), que a exposição materna aos fármacos avaliados durante o segundo trimestre de gestação (14-22 semanas) está relacionado com o aumento da prevalência da ocorrência de malformações, pois é neste período de gravidez que ocorre a diferenciação sexual masculina (Snijder *et al.*, 2012). Neste estudo é referido que investigações em modelos animais, demonstraram que a ação dos androgénios é importante no processo de diferenciação masculina, sendo crucial para a descida dos testículos. Como tal, compostos anti-androgénios podem interferir neste processo. Estudos efetuados em ratos demonstraram que o paracetamol, mesmo em baixas concentrações plasmáticas, inibe a produção de testosterona. Além disso, outra investigação realizada em truta arco-íris revelou que os inibidores das cicloxigenase (COX), como o paracetamol, ácido acetilsalicílico e os AINEs, são desreguladores endócrinos, afetando a síntese de hormonas esteróides (Snijder *et al.*, 2012; Testai *et al.*, 2013).

Este estudo refere-se à toma destes analgésicos durante a gravidez. No entanto como já foi demonstrado neste trabalho, compostos farmacêuticos como o paracetamol e AINEs já foram detetados na água potável (Mompelat *et al.*, 2009). Neste contexto, e segundo os dados conseguidos a partir de modelos animais e estudos em humanos, os efeitos decorridos da exposição a DE durante o período de desenvolvimento dos tecidos (desde a gestação à puberdade) é o mais propício ao desenvolvimento de doenças (WHO, 2012b).

As hormonas sexuais, são compostos que também já foram detetados em água potável e para os quais existe evidência sobre o seu envolvimento no processo de crescimento dos tecidos cancerosos (cancros hormono-dependentes) (Mompelat *et al.*, 2009; Santos *et al.*, 2010; WHO, 2012b).

Outra evidência referida na literatura, é o estudo efetuado na Dinamarca, entre os anos 1938 e 1990, que concluiu que em aproximadamente 50 anos, houve um decréscimo de 50% da quantidade de espermatozóides produzidos pelo homem. O que pode ter

reflexos no declínio da fertilidade masculina (Carlsen, Giwercman, Keiding & Skakkebaek, 1992; Bila & Dezotti, 2007; Medhi & Sewal, 2012).

Como tal a presença destes compostos na água potável poderá ter riscos para a população (Tambosi et al., 2010).

Ao grupo dos desreguladores endócrinos, pertencem os estrogénios sintetizados naturalmente no organismo (17β -estradiol e a estrona) e os de origem sintética (e.g. estriol e 17α -etinilestradiol). Estes últimos são utilizados em contraceptivos orais e na terapêutica de reposição hormonal na menopausa. Os estrogénios naturais são detetados em maiores concentrações nos ecossistemas aquáticos sendo que também apresentam maior atividade que os produzidos sinteticamente (Lopes *et al.*, 2010; Fernandes *et al.*, 2011).

Tanto os estrogénios naturais como os sintéticos são naturalmente e diariamente excretados pela urina e não são completamente removidos nas ETAR. Os estrogénios naturais são excretados na urina por mulheres, animais fêmeas e em menor quantidade, por homens sob forma de conjugados com o ácido glucorónico (17β -Estradiol) e sulfatos (Estrona). Como já foi mencionado, pode ocorrer clivagem do conjugado e o composto pode surgir no ambiente na sua forma ativa. A atividade dos estrogénios pode ser atenuada no ambiente por mecanismos de biodegradação, adsorção e fotólise (Bila & Dezotti, 2007; Lopes *et al.*, 2010).

Um das consequências que melhor está estabelecida é a de como os estrogénios podem afetar a sustentabilidade de peixes (Li & Randak, 2009). Foi no decorrer da década de 80 que se detetou no ambiente aquático esteróides sexuais (Tambosi *et al.*, 2010). Apesar destes estarem presentes em baixas concentrações, afetam a reprodução dos peixes. São responsáveis pela feminização do sexo masculino, devido a uma falta de diferenciação sexual (Kümmerer, 2010). Aquando expostos aos estrogénios, os peixes machos produzem a proteína precursora da gema de ovo, vitelogenina (VTG), normalmente produzida por fêmeas (National Association of Clean Water Agencies & Association of Metropolitan Water Agencies, s.d.; Lopes *et al.*, 2010). Como consequência, os peixes produzem menos espermatozoides e começam a produzir ovos. A longo prazo, este tipo de efeitos pode levar a uma diminuição acentuada da espécie, podendo ter implicações em toda a cadeia alimentar (Pharmaceutical Input and Elimination from Local Sources, 2010). Estudos revelaram que a indução da

produção da Vitelogenina e a feminização de peixes machos ocorre tanto na presença de estrogénios naturais como de sintéticos (National Association of Clean Water Agencies & Association of Metropolitan Water Agencies, s.d.).

O ponto crucial da questão dos desreguladores endócrinos é averiguar se estas evidências são significativas e se as concentrações destes compostos no meio ambiente são suficientes para exercerem os efeitos evidenciados (Bila & Dezotti, 2007).

Os antibióticos são considerados como sendo um grupo de risco prioritário. Isto porque apresentam elevada toxicidade mesmo em baixas concentrações, para as algas e bactérias, e também devido ao seu potencial para causar resistências bacterianas naturais (Watkinson, Murby, Kolpin & Costanzo, 2009).

A resistência bacteriana a antibióticos tem sido um tema muito estudado por parte da comunidade científica principalmente devido às consequências que podem afetar a saúde pública. A resistência que estes microrganismos desenvolveram é devida a inúmeros fatores, dos quais se destacam o uso generalizado e por vezes inadequado destes compostos e a sua elevada utilização a nível veterinário e em explorações piscícolas (Jones *et al.*, 2004; Lowy, 2003).

As bactérias resistentes aos antibióticos foram encontradas em ecossistemas aquáticos. Este facto leva a crer que a entrada de antibióticos no meio aquático foi um fator preponderante para aparecimento de bactérias resistentes no ambiente. No entanto, ainda não está bem definido o processo pelo qual tal acontecimento se deu. Pensa-se que a presença de antibacterianos em concentrações sub-terapêuticas e a posterior transferência de genes de resistência tenham sido os acontecimentos impulsionadores deste fenómeno (Lowy, 2003; Kümmerer, 2010).

A libertação de antibióticos por parte de instalações de produção, da sua utilização e do seu descarte indevido, apresenta-se como um grave problema a dois níveis ininterruptos: numa primeira fase influencia a eficiência dos processos de tratamentos biológicos nas ETAR (inibindo ou matando as bactérias) e posteriormente as águas supostamente tratadas (das quais não foram removidos eficientemente os resíduos farmacêuticos) são introduzidas no meio ambiente (através de efluentes e da utilização das lamas provenientes das ETAR) levanta sérias preocupações sobre o desenvolvimento de resistências microbianas (Larsson, 2007; Larsson & Fick, 2009).

Como tal, as águas residuais que contenham níveis elevados de antibióticos (*e.g.* proveniente de indústrias farmacêuticas) devem ser tratadas separadamente e ser submetidas a processos de tratamento não biológicos, tais como tratamentos com carvão ativado, ozono e UV (Larsson & Fick, 2009).

Os AINEs atuam inibindo uma ou ambas as isoformas das enzimas ciclooxigenase (COX-1 e COX-2), que a partir do ácido araquidónico participam na síntese de prostaglandinas. Uma enzima semelhante à COX-2 humana, foi encontrada em peixes, podendo isto significar que a presença de AINEs nos ecossistemas aquáticos afeta negativamente estes organismos. Sendo que as prostaglandinas desempenham um papel importante na síntese dos ovos em diversas fêmeas ovíparas (*e.g.* aves, peixes, répteis) (Hilário, Terreri & Len 2006; Bila & Dezotti, 2007; Santos *et al.*, 2010)

O diclofenac é eliminado (fração excretada inalterada é relativamente baixa) sobre a forma de metabolitos conjugados com ácido glucorónico e sulfatos. É o AINE que apresenta mais toxicidade, possuindo uma elevada capacidade de bioacumulação nos tecidos. Já foram demonstradas alterações citológicas no fígado, rins e guelras em trutas arco-íris; capacidade de inibir o crescimento de fitoplâncton marinho (em concentrações de 25 mg L⁻¹) e alterações no número de desovas de Medaka Japonesa (*Oryzias latipes*). Sendo que poderá estar relacionado com a alteração dos processos de produção de Vitelogenina. Na pulga *daphnia* a reprodução também foi afetada (Santos *et al.*, 2010 ; Lages, 2011).

Devido à sua toxicidade crónica demonstrada, a presença deste composto na água, pode representar uma ameaça real para espécies não-alvo. Apesar de já ter sido encontrado em água potável, não existem dados que demonstrem a possibilidade de efeitos na saúde pública (Mompelat *et al.*, 2009; Santos *et al.*, 2010).

Vários estudos também referem que os efeitos prejudiciais também podem ocorrer pela transferência de compostos dentro da cadeia alimentar. É o caso do diclofenac. Este exerce um impacto extremamente prejudicial sobre as populações de abutres no sudeste da Ásia. Trata-se de um anti-inflamatório não esteróide, utilizado na prática veterinária para tratar o gado. Os abutres por sua vez alimentam-se do gado morto e acabam por consumir o diclofenac ainda presente na carcaça do animal previamente tratado. No entanto, os abutres são extremamente sensíveis a este fármaco, sendo que

uma dose um miligrama causa insuficiência renal aguda e a sua morte em poucos dias. Este acontecimento deixou três espécies à beira da extinção. (Fent *et al.*, 2006; Kümmerer, 2010). Tal como em outros países, as organizações governamentais da Índia proibiram a utilização veterinária deste composto (Medhi & Sewal, 2012).

A pedido de vários Estados-Membros, a Organização Mundial de Saúde em 2009 criou um grupo de trabalho cujo objetivo era avaliar os possíveis efeitos que os resíduos farmacêuticos presentes na água potável poderiam exercer na saúde da população. O relatório publicado em 2011 foi elaborado com base em estudos elaborados no Reino Unido, Austrália e EUA. Conclui que as consequências nos seres humanos são pouco prováveis, visto que as concentrações de fármacos detetados na água potável são cerca de 1000 vezes abaixo da dose terapêutica mínima (MTD). Sendo esta a dose mais baixa em que se observa efeito clínico (WHO, 2012a).

Até ao momento não são conhecidos e estabelecidos efeitos dos resíduos farmacêuticos detetados nos seres humanos a curto prazo. No entanto a hipótese de existirem efeitos a longo prazo, quer em humanos quer em animais, não pode ser descartada até que sejam realizados novos estudos (Kümmerer, 2010; Tong *et al.*, 2011a; World Health Organization, 2012a).

Capítulo 7. Avaliação de Risco Ambiental

Apesar do estudo exaustivo a que o medicamento é submetido antes da sua introdução no mercado, durante o seu período de desenvolvimento, informações sobre a sua ecotoxicidade são limitadas (Jones *et al.*, 2004).

Apesar de existir a consciência de que o número de produtos farmacêuticos consumidos é elevado e que inevitavelmente estes acabam por atingir o meio ambiente, poucas medidas são tomadas. Isto porque subsistem lacunas na legislação sobre a contaminação ambiental por esta classe de compostos, provavelmente por não existir conhecimento significativo (Santos *et al.*, 2010).

A exigência de uma avaliação de risco ambiental, a partir de testes de ecotoxicidade, como requisito para se obter a autorização de comercialização para produtos farmacêuticos veterinários surgiu com a Directiva 92/18/CEE e as correspondentes *guidelines*. Em 2001 a Comissão Europeia através da Directiva 2001/83/CE, mais tarde alterada pela Directiva 2004/27/CE, alargou esta preocupação aos produtos farmacêuticos de uso Humano (Fent *et al.*, 2006; Santos *et al.*, 2010).

Estas diretivas estabelecem que o pedido de concessão de Autorização de Introdução do Mercado (AIM) venha acompanhado de “indicação de quaisquer riscos potenciais do medicamento para o ambiente” (Directiva 2001/83/CE, p.74) bem como a “Avaliação dos riscos que o medicamento poderia apresentar para o ambiente. Esse impacto deve ser estudado e, caso a caso, devem ser previstas disposições particulares que visem limitá-lo» (Directiva 2004/27/CE, p. 38).

A agência europeia do medicamento (EMA) criou um conjunto de diretrizes, para que fosse possível realizar as avaliações de risco ambiental para medicamentos de uso humano, previstas pela legislação já mencionada (EMA, 2005).

A avaliação de riscos ambientais (*Environmental Risk Assessment – ERA*) é efetuada em duas fases, com base em passos sequências e se numa dessas fases se comprovar que é improvável que determinado medicamento cause riscos potenciais para o ambiente a avaliação termina. A avaliação deve considerar qualquer substância potencialmente perigosa, sendo que normalmente são as substâncias ativas e/ou os seus metabolitos (conforme determinado pelo perfil de excreção humana) que são estudados (EMA, 2005).

A primeira fase (fase I), avalia a exposição do ambiente ao composto. Nem todas as substâncias estão obrigadas a esta avaliação por não serem suscetíveis de causar impactos negativos no ambiente, tais como as vitaminas, eletrólitos, aminoácidos e proteínas. Nesta fase é calculada, pela fórmula 1, a concentração ambiental prevista (*Predicted Environmental Concentration* - PEC). Este parâmetro é circunscrito ao meio aquático. É determinado com base na dose diária máxima de substância ativa consumida (DOSE_{Eai}), percentagem de penetração no mercado (*F_{pen}*), pela quantidade de águas residuais por habitante e por dia (WASTEWinhab) e pelo factor de diluição (EMEA, 2005).

$$PEC \text{ (águas superficial)} = \frac{DOSE_{Eai} * F_{pen}}{WASTEWinhab * Diluição * 100}$$

Fórmula 1. Cálculo do PEC _{águas superficial} (Adaptado de EMEA, 2005).

Se o valor de PEC _{águas superficial} (concentração prevista da substância em águas superficiais) obtido for superior a 0,01 µg/L a avaliação de risco continua para a fase II, se pelo contrário o valor for inferior, pressupõe-se que o risco ambiental é improvável e a avaliação termina. No entanto, sabe-se que existem substância (*e.g.* desreguladores endócrinos) que podem afetar o ambiente mesmo em concentrações abaixo do limite estabelecido por estas diretrizes, como tal são também alvo de avaliação de fase II (EMEA, 2005).

Na segunda fase (fase II) é avaliado o impacto ambiental e feita a análise de efeitos. Esta fase é dividida em duas partes. A parte A utiliza documentação já existente (dados físico-químicos, estudos farmacológicos, toxicológicos, toxicocinética e informações sobre a sua degradação, persistência e potencial de bioacumulação) para prever o destino do composto no ambiente (toxicidade do medicamento para os organismos, a sua degradação nas ETAR e no ambiente e o seu potencial de adsorção e bioacumulação) (EMEA, 2005).

Através da análise das propriedade físico-químicas (*e.g.* K_{ow}) e da toxicidade em algas *Daphia* e em peixes é possível prever o potencial de bioacumulação da substância (Lages, 2011). A tabela 8 indica os estudos físico-químicos requeridos na fase II da parte A da ERA.

Tabela 8. Estudos físico-químicos requeridos na Fase II da Parte A (Adaptado de EMEA, 2005).

Dados/testes exigidos	Guideline a ser utilizada
Coeficiente de partição octanol/água (Kow)	OECD 107 ou 117
Adsorção Utilizando um reator descontínuo	OECD 106/ OECD121/OPPTS 835.1110
Transformação aeróbia e anaeróbia em sistemas de sedimentos aquáticos	OECD 308
Algas, Teste de Inibição de Crescimento	OECD 201
<i>Daphnia</i> sp. Teste reprodução	OECD 211
Peixe, Teste em estágio inicial de vida	OECD 210
Lodo ativado, teste inibição da respiração	OECD 209

O objetivo é então prever a concentração da substância para a qual não se espera que ocorram efeitos adversos no compartimento ambiental em questão (*Predicted No Effect Concentration* - PNEC). É determinado o PNEC_{água}, PNEC_{microrganismo} e PNEC_{águas subterrâneas}. O PEC_{água de superfície} nesta fase é aperfeiçoado, utilizando o fator de penetração (*F_{pen}*) baseado na previsão de vendas para o medicamento em estudo (EMEA, 2005).

Posto isto, é necessário analisar os resultados obtidos e decidir se é necessário continuar a avaliação, segundo as diretrizes redigidas pela EMEA (2005):

- Se o rácio PEC_{água de superfície} / PNEC_{água} é inferior a 1, e se não há risco de bioacumulação, não será necessário continuar a avaliação;
- Se o rácio PEC_{água de superfície} / PNEC_{água} for superior a 1, avança-se para uma avaliação Nível B;
- Se o rácio PEC_{água de superfície} / PNEC_{água subterrânea} for superior a 1, avança-se para uma avaliação Nível B;
- Se o rácio PEC_{água de superfície} / PNEC_{microrganismo} for superior a 1, existe a necessidade de uma avaliação mais exigente em microrganismos no Nível B;
- Se o coeficiente de partição octanol/água for superior a 1 000, indica que existe um potencial de bioacumulação, assinalando a necessidade de determinar o factor de bioacumulação no nível B.
- Se os coeficiente de adsorção ao carbono orgânico for superior a 10 000 L/Kg, indica a afinidade da substância em se ligar às lamas ativadas da ETAR, o que

implica uma avaliação do impacto ambiental da substância no compartimento terrestre de nível B.

- Se os resultados do estudo da distribuição água/sedimentos (OECD 308) demonstrar deslocamento da substância para o sedimento, deve avaliar-se os efeitos sobre os organismos presentes no sedimento no próximo nível de avaliação.
- Se o composto cumpre os critérios de persistência ($DT_{50} \text{ Água} > 40d$ ou $DT_{50} \text{ SEDIMENTOS} > 120d$, OECD 308) avaliar se se trata de um composto PBT (persistente, bioacumulável e tóxico) ou vPvB (muito persistente e muito bioacumulativo).

Como foi sendo referido, se no nível A foi determinado algum potencial risco ambiental, deve prosseguir-se com a avaliação. A avaliação de nível B, avalia os efeitos na fauna e na flora dentro dos compartimentos ambiental que possam ser afetados (EMEA, 2005).

No nível B a concentração ambiental prevista, $PEC_{\text{superfície da água}}$, pode ser recalculada (fórmula 2) com base em estudos mais detalhados:

- Vias de excreção e informações pormenorizadas dos compostos excretados;
- Adsorção das substâncias nas lamas ativadas das ETAR;
- Biodegradação do composto em estudo na ETAR e em águas superficiais;
- Degradação via hidrólise e / ou fotólise (European Medicines Agency, 2005).

Neste nível o cálculo do $PEC_{\text{superfície da água}}$, tem por base o local de emissão das águas residuais ($E_{\text{local água}}$), a fração de emissão para águas superficiais (F_{stp}), a quantidade de esgoto por habitante e por dia ($WASTEWinhab$), a Capacidade do local de estação de tratamento de esgoto (stp) ($Capacidade \text{ stp}$), o fator de ter em conta a adsorção de matéria em suspensão (Fator) e o fator de diluição (diluição) (European Medicines Agency, 2005).

$$PEC (\text{água superficial}) = \frac{E_{\text{local água}} * F_{\text{stp}}}{WASTEWinhab * Capacidade \text{ stp} * Fator * Diluição}$$

Fórmula 2. Cálculo do $PEC_{\text{superfície da água}}$ no nível B de avaliação de Fase II (Adaptado de EMEA, 2005).

Para dar sequência à avaliação da parte A, outras avaliações mais detalhadas são realizadas no nível B. Estas são conduzidas segundo as Orientações Técnicas

Europeias (*European Technical Guidance - TGD*). Podem ser avaliados os efeitos específicos sobre os microrganismos (bioacumulação) tal como o destino ambiental e os seus efeitos. Tendo por base respetivamente a determinação do PNEC_{microrganismos} recorrendo a testes padronizados em espécies microbianas individuais; teste bioacumulação, biodegradação e toxicidade no solo (EMEA, 2005).

No entanto esta panóplia de estudos específicos para os medicamentos de uso humano só são impostos se a concentração ambiental prevista nas águas superficiais determinada na fase I for igual ou superior a $0,01 \mu\text{L}^{-1}$ (EMEA, 2005).

Não se espera que a avaliação dos potenciais efeitos ambientais possa intervir na aprovação de novos medicamentos à custa de benefícios para a saúde pública, visto que as diretrizes descritas não oferecem motivos para a recusa. Contudo fornece indicações sobre o que o requerente da análise deve propor caso a substância em causa apresente riscos potenciais para o ambiente. Este deve propor medidas de precaução e segurança a adoptar para a administração e/ou eliminação do fármaco e seus resíduos. Tais medidas devem estar contidas no Resumo das Características do Medicamento (RCM) (Jones *et al.*, 2004; EMEA, 2005).

A rotulagem deve conter indicações que minimizem a libertação dos fármacos no ambiente, nomeadamente sobre o seu descarte adequado. A fim de reforçar a proteção ambiental, mesmo para os medicamentos que não necessitem de medidas especiais de eliminação, a EMEA (2005) recomenda a inclusão da declaração geral no folheto informativo:

Os medicamentos já não necessários não devem ser eliminados na canalização ou no sistema de esgoto municipal. Devolva-os a uma farmácia ou pergunte ao seu farmacêutico como eliminá-los de acordo com as regulamentações nacionais. Estas medidas irão ajudar a proteger o meio ambiente. (EMEA, 2005, pp.14)

A obrigatoriedade da realização desta análise está circunscrita apenas para os novos fármacos (que submetem pedido de AIM). Embora estas diretrizes também possam ser aplicadas a medicamentos já comercializados, não existe nenhum requisito legal para que tal ocorra (Jones *et al.*, 2004).

Jones *et al.* (2004) atentam que a falta de conhecimento sobre este assunto pode ser minimizada com avaliações de riscos ambientais, contudo considera que não é exequível avaliar plenamente todos os medicamentos. Como tal, defende que deve desenvolver-se um esquema de identificação de compostos que apresentem maior risco para a saúde ambiental e humana e a partir daí realizar-se análises mais detalhadas.

Apesar de a legislação em vigor exigir que os novos medicamentos sejam submetidos a uma avaliação de impacto/risco ambiental, ainda existem lacunas no conhecimento sobre informações toxicológicas de produtos farmacêuticos e das suas interações sinérgicas (Santos *et al.*, 2010). Estudos ecotoxicológicos só estão disponíveis para cerca de 1% dos produtos farmacêuticos e poucos são os novos fármacos que são submetidos a este tipo de avaliações (Tambosi *et al.*, 2010).

Os medicamentos de uso humano e os medicamentos de uso veterinário (MUV) são geralmente considerados separadamente nas avaliações de risco ambientais por causa de seus diferentes métodos de entrada para o ambiente. Sendo que a libertação de medicamentos de utilização veterinária é mais difusa (Jones *et al.*, 2004).

A exigência de realização da ERA para os MUV tem como objetivo garantir a sua qualidade, eficácia e segurança para os animais, para o utilizador, saúde pública e para o meio ambiente. Tem como objetivos identificar as situações em que a utilização de determinado MUV não apresenta risco para o ambiente, bem como as situações de risco não aceitável (sujeitas a medidas regulamentares) (D'Amato, 2011).

A quantidade de medicamento, a via de entrada (aquática e terrestre) e o seu destino no ambiente são fatores importantes na determinação da ERA. Como resultado desta avaliação obtêm-se a caracterização do risco ambiental. Este pode ser gerido através de imposição de medidas atenuantes, tais como limitar a sua utilização, a quantidade de estrume contaminado a utilizado como fertilizante ou o acesso de animais tratados a águas de superfície. Em caso de risco ambiental não aceitável, em que a relação risco-benefício da utilização MUV para o ambiente seja desfavorável (nas condições de utilização recomendadas), a AIM será negada (D'Amato, 2011).

A figura 13 esquematiza as principais etapas do processo de avaliação de risco ambiental.

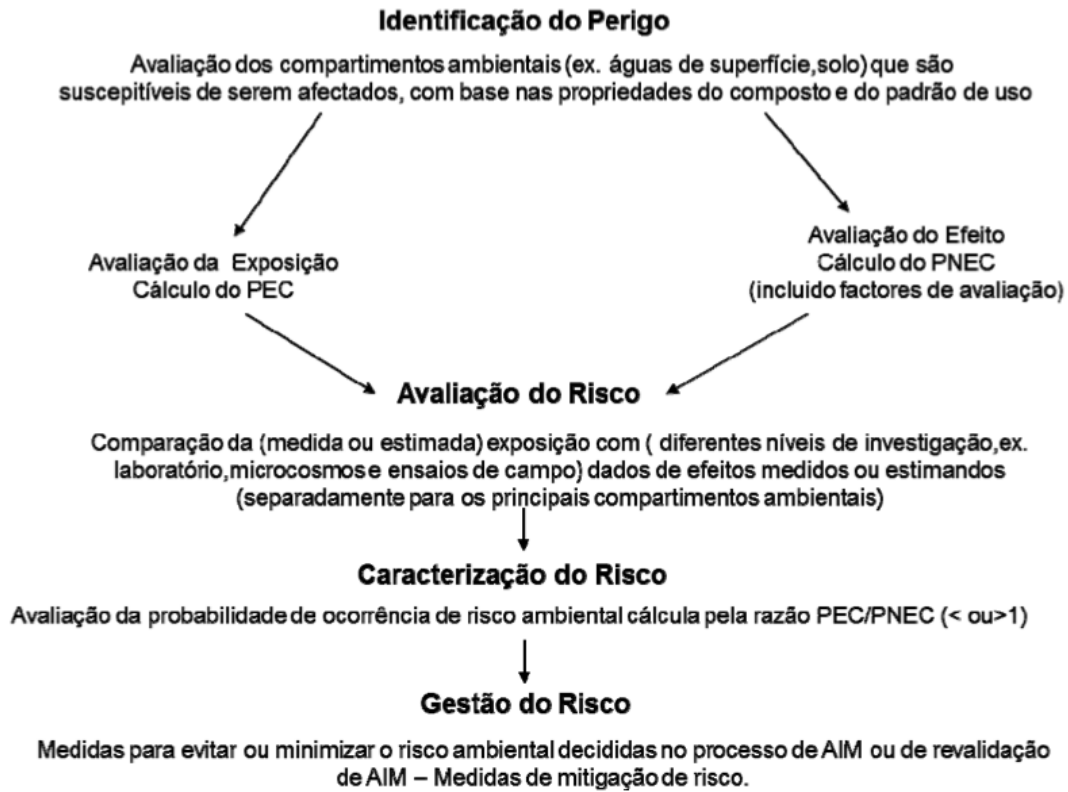


Figura 13. Principais etapas do processo de avaliação de risco ambiental (Retirado de D'Amato, 2011).

Capítulo 8. O que pode ser feito

Os exemplos referidos (desreguladores endócrinos, resistência a antibióticos e diclofenac) demonstram a falta de conhecimento sobre os potenciais impactos ambientais que os resíduos farmacêuticos podem exercer no meio ambiente. Sendo que as principais dificuldades se centram em identificar que classes de produtos farmacêuticos são mais preocupantes e reconhecer as espécies que estão mais suscetíveis aos seus efeitos (Fent *et al.*, 2006; Boxall *et al.*, 2012).

A consciência da presença de compostos farmacêuticos no ambiente concomitantemente com a percepção emergente dos seus efeitos a vários níveis, sugere a necessidade emergente de tomada de medidas que diminuam a sua presença no ambiente. Para tal, é importante considerar o ciclo de vida dos medicamentos para que seja possível identificar as fases críticas do processo, onde se possa atuar de modo a reduzir o risco. Várias abordagens são possíveis, sendo a mais óbvia a redução da libertação destes para o ambiente (Kümmerer, 2009).

Através de tratamentos de águas residuais com recurso a tecnologia avançada, da educação dos profissionais de saúde para reduzir a prescrição excessiva, de programas de retorno de produtos farmacêuticos, juntamente com a educação pública sobre o medicamento, são as estratégias de gestão mais eficazes para reduzir os impactos ambientais de produtos farmacêuticos (Tabela 9) (Doerr-MacEwen & Haight, 2006).

Tabela 9. Estratégias de redução da quantidade de fármacos que entram no meio ambiente (Adaptado de Doerr-MacEwen & Haight, 2006).

Estratégia	Alvo
Programas de retorno de medicamentos	Sociedade
Uso racional do medicamento	Profissionais de Saúde Sociedade
Novas técnicas de tratamento de águas residuais	Governo Empresas de Tratamento da água

A aplicação de várias estratégias será a forma mais eficaz de reduzir a entrada destes compostos no meio ambiente o que por sua vez diminui os efeitos por eles causados (Doerr-MacEwen & Haight, 2006; Kümmerer, 2009).

De seguida serão resumidas algumas estratégias de redução de entrada de fármacos no ambiente, relacionadas com os tópicos acima referidos.

8.1. Descarte adequado de medicamentos

Vários autores afirmam que a existência de sistemas de retorno de medicamentos fora do prazo de validade e/ou não utilizados pelo consumidor à farmácia, é o sistema de descarte que mais reduz a probabilidade de o consumidor os descartar imprópriamente, expondo o ambiente aos seus efeitos. Porém, a exposição do meio ambiente a resíduos farmacêuticos só é reduzida se os medicamentos recolhidos nas farmácias forem também eliminados e destruídos de forma adequada (por incineração). Atualmente existe pouca informação sobre esta temática (Kümmerer, 2010; Tong, Peake & Braund, 2011b).

8.1.1. Caso Português – Valormed

Com o objetivo de proteger o ambiente, a directiva nº 94/62/CE, teve como principal objetivo harmonizar a gestão de embalagens e dos seus resíduos visando medidas de redução de resíduos e aumento da reutilização e reciclagem de embalagens (Directiva 94/62/CE). Posto isto, a Indústria Farmacêutica (entidade responsável pelos resíduos farmacêuticos) em associação com distribuidores farmacêuticos e farmácias criaram em 1999 o Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos (SIGREM) - a VALORMED.

Esta sociedade tem como principal objetivo a gestão dos resíduos de embalagens e de medicamentos fora de uso, de forma a proteger o ambiente. Atualmente os resíduos abrangidos são:

- resíduos de embalagens de medicamentos recolhidos em farmácias comunitárias,
- resíduos de embalagens de medicamentos separados em farmácias hospitalares,
- resíduos de embalagens de venda provenientes das devoluções das farmácias e distribuidores
- resíduos de embalagens de medicamentos e produtos de uso veterinário (Valormed, s.d.-a).

Todo este circuito de retoma de medicamentos fora de uso começa no consumidor. Este sensibilizado da especificidade do medicamento e dos perigos que podem advir da exposição destes ao ambiente entrega os medicamentos excedentários e/ou fora de

prazo na farmácia. São as farmácias aderentes a este sistema que são responsáveis pela sua receção. Por sua vez as empresas encarregues pela sua recolha são as mesmas que asseguram a distribuição dos medicamentos. Seguidamente, já no sistema Valormed, todos os resíduos recolhidos passam por um processo de triagem, sendo reencaminhados para centros de reciclagem ou para sistemas de incineração (com valorização energética) (Valormed, s.d.-b; GROQUIFAR, 2012). A figura 14 resume as operações realizadas pelo Valormed.

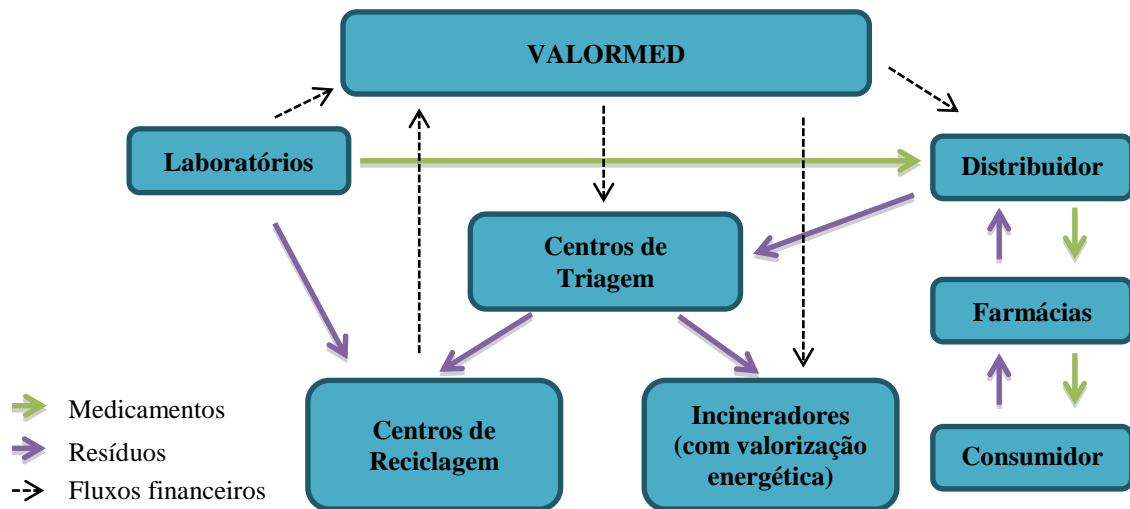


Figura 14. Resumo das operações do sistema Valormed (Adaptada de Valormed, 2011).

Da análise da figura 15, constante do relatório de atividades de 2011 da Valormed conclui-se que a quantidade de embalagens recolhidas tem vindo a aumentar. Em 2011 foram recolhidas 853,8 toneladas de resíduos de embalagens de medicamentos, destes 96% são provenientes dos resíduos entregues nas farmácias e os restantes 4% de resíduos veterinários. Estes resultados devem-se em muito ao número de farmácias aderentes a este programa (99,3% do total de farmácias licenciadas), às campanhas publicitárias efetuadas na televisão, rádio, imprensa, farmácias e ao papel dos profissionais de saúde que contactam diretamente com o público na sensibilização da população face a estas questões (Valormed, 2011; Valormed, s.d.-c). A título de exemplo, a figura 16 demonstra um exemplo de uma campanha publicitária da Valormed.

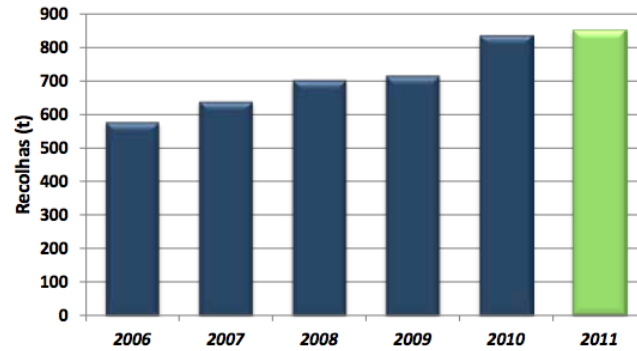


Figura 15. Quantidade de embalagens recolhidas pelo SIGREM de 2006 a 2011 (Retirado de Valormed, 2011).



Figura 16. Exemplo de um mote publicitário do Valormed (Retirada de Valormed, s.d.).

8.2. Uso racional de medicamentos

Segundo a World Health Organization (2010), o termo “uso racional de medicamentos” significa o uso correto e adequado deste. Pressupõe portanto que o utente recebe a medicação adequada na dose e em apresentações apropriadas ao tempo de tratamento e ao mais baixo custo para si e para a comunidade.

O desperdício de medicamentos pode estar associado a:

- inadequação da apresentação das embalagens prescrita;
- não adesão à terapêutica por parte dos utilizadores;
- suspensão da terapêutica, devido à ocorrência de efeitos adversos ou à não efetividade do medicamento;
- venda de medicamentos sem restrições (consumo excessivo e inadequado) (Mendes *et al.*, 2010; World Health Organization, 2010).

Mendes *et al.* (2010), realizou em Portugal um estudo que pretendia caracterizar e quantificar o desperdício de medicamentos e respetivos custos associados, quer devido à inadequação da dimensão das embalagens dos medicamentos, quer à não adesão à terapêutica. Os autores concluíram que houve um desperdício global de 21,7% da quantidade prescrita em unidades farmacêuticas. Cerca de metade (9,7%) resultante da inadequação da dimensão das embalagens e a outra metade (10,2%) à não adesão dos doentes à terapêutica. Em termos económicos, o desperdício foi em média, 4,44 € por medicamento. Sendo que cofinanciamento do SNS representou 60,4% do total de recursos desperdiçados. Determinaram ainda que o desperdício foi observado em todas as classes ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Code*).

Para além do desperdício de medicamentos e de recursos económicos, os medicamentos não utilizados podem ainda resultar num risco acrescido de diminuição da efetividade (*e.g.* resistência a antibióticos), intoxicação acidental ou contaminação ambiental (Mendes *et al.*, 2010; WHO, 2010; Kusturica *et al.*, 2012).

É importante a tomada de medidas preventivas destes acontecimentos, sendo fundamental a aplicação de estratégias que estimulem a correta utilização de medicamentos e minimizando os gastos com estes recursos. É fundamental a formação adequada de todos os profissionais de saúde, tal como a educação dos consumidores em saúde. A intervenção da indústria farmacêutica no reajuste das dimensões de embalagens, pode minimizar em grande parte os desperdícios. A relação profissionais de saúde-utente deve ser otimizada, com a vista a melhorar os resultados em saúde, promovendo a adesão à terapêutica e sensibilizando os utentes para questões ambientais (Kümmerer, 2009; Melo *et al.*, 2009; WHO, 2010).

Assim, se os profissionais de saúde e os pacientes estiverem corretamente informados, podem cooperar na redução da libertação de compostos farmacêuticos para o ambiente e assim limitar os seus potenciais riscos (Kümmerer, 2009; Li & Randak, 2009).

8.3. Novas técnicas de tratamento das águas residuais

A excreção e eliminação de fármacos após consumo, resistindo aos tratamentos das Estações de Tratamento de Águas Residuais (ETAR), é considerada a principal via de entrada destes compostos no ambiente (Hughes *et al.*, 2013). Como tal, a forma mais

eficaz de reduzir a sua presença no ambiente parece passar por otimizar os processos de tratamento de água residuais (Tambosi *et al.*, 2010).

Nos últimos anos, os tratamentos de efluentes têm sido alvo de estudo e de desenvolvimento, com o intuito de melhorar a eficácia de remoção dos poluentes orgânicos emergentes, *e.g.* compostos farmacêuticos (Kümmerer, 2009). Exemplos de tecnologias de tratamento avançadas são: biorreatores de membrana, processos oxidativos avançados, adsorção com carvão ativado, tratamentos de membrana através de nanofiltração ou osmose reversa (Tambosi *et al.*, 2010).

No entanto, a utilização destas tecnologias é um assunto controverso, pois:

- A eficiência pode depender do tipo de composto;
- Nenhuma é capaz de remover todos os compostos;
- Não é possível prever se serão capazes de remover futuras substâncias;
- Propriedades mutagênicas e tóxicas foram detetadas em produtos de reação dos processos de oxidação;
- Custo elevado (Kümmerer, 2009; Roque, 2009).

Capítulo 9. Conclusão

A presença de compostos farmacêuticos no ambiente tem suscitado interesse e preocupação por parte da comunidade científica, reguladores e fornecedores de água e população, visto que uma das consequências da ineficácia das ETAR em remover os resíduos farmacêuticos, é a possibilidade de estes poderem aparecer na água potável e assim afetar a saúde pública.

Nos últimos anos, têm sido desenvolvidas e otimizadas poderosíssimas técnicas de análise de produtos farmacêuticos presentes em quantidades vestigiais nos ecossistemas aquáticos. No entanto, apesar da elevada sensibilidade, precisão e por vezes deteção em simultâneo de vários compostos, continua a ser uma área de estudo o desenvolvimento de técnicas que permitam detetar compostos com características físicas e químicas distintas em simultâneo, em quantidades tão baixas e em matrizes complexas.

Segundo o relatório da WHO (2012a), na sequência da adição desta questão ao Comité de Qualidade de água potável, os estudos realizados demonstraram que a ocorrência de efeitos prejudiciais nos níveis de resíduos farmacêuticos detetados na água potável a que a população está exposta é muito improvável. Isto porque foram detetados em quantidades muito abaixo da dose mais baixa em que se observa efeito terapêutico.

No entanto, existem várias lacunas no conhecimento, em termos de avaliação de riscos associados com a exposição a longo prazo, a exposição a baixas concentrações e de possíveis efeitos combinados de misturas de compostos presentes no meio aquático. Como tal, o desenvolvimento de investigações sobre os efeitos a longo prazo e sinergia de efeitos são fundamentais para que se entenda os possíveis riscos para a saúde pública.

A avaliação dos riscos toxicológicos dos compostos orgânicos emergentes, na saúde humana e ambiental é limitada, por várias razões: é difícil quantificar a exposição; os dados existentes, vêm de um número reduzido de regiões, sendo difícil generalizar para o resto do mundo; os dados obtidos através de avaliações de curto prazo são difíceis de extrapolar para exposição a longo prazo; nem todos os medicamentos foram e são submetidos a avaliações de risco ambientais detalhadas. Neste contexto é

importante desenvolver modelos de estudo que permitam amplificar o conhecimento do destino destes compostos, do seu comportamento e dos potenciais efeitos.

Sendo importante destacar que até ao momento não foi provado, com nenhum medicamento ou seus resíduos, na água potável, qualquer tipo de efeito na saúde humana. Hipótese que não pode ser descartada até obtenção de novos dados.

Como tal, devido a esta falta de conhecimento, é de extrema importância diminuir ao máximo a presença desta classe de contaminantes no ambiente. A aplicação de medidas preventivas como criação e otimização de programas de retorno de medicamentos já não utilizados que assenta sobretudo na educação ambiental da população, demonstrando os potenciais riscos da exposição destas substâncias para a saúde pública. Muito relevante também, seria a aplicação obrigatória de programas de rotina de monitorização destes compostos nas fontes de água potável tal como a melhoria das técnicas de tratamento de águas residuais que permitam a remoção de compostos farmacêuticos e de outros contaminantes emergentes de forma mais eficiente. Apesar de serem estas as medidas que proporcionariam uma solução mais eficaz e abrangente na prevenção da sua entrada para a água ambiente, são medidas que implicam elevados investimentos económicos a nível de recursos humanos e de infraestruturas.

Uma abordagem interessante a ser explorada e desenvolvida é a possibilidade de caracterização do consumo de substâncias (*e.g.* antidepressivos, ansiolítico, substâncias ilegais) por parte de uma determinada população recorrendo à instrumentalização e às técnicas de deteção desenvolvidas por esta área de investigação. Estes estudos apresentam várias vantagens em relação por exemplo aos inquéritos: não se obtêm respostas omissas ou falsas e a sua análise é rápida (após montagem da aparelhagem).

Capítulo 10. Bibliografia

- Águas do Norte Alentejano. (2013). Tratamento de Águas Residuais. [Consultado a 28 Setembro de 2013] Disponível em: <http://www.adna.com.pt/educacao-ambiental/trat-de-aguas-residuais>
- Apifarma. (2012). *Consumo de medicamentos. Consumo medicamentos: Total e por grupo ATC* (pp. 1–2).
- Associação de Grossistas de Produtos Químicos e Farmacêuticos. (2012). Divisão Farmacêutica - VALORMED. [Consultado a 3 Setembro de 2013] Disponível em: http://www.groquifar.pt/divisao_artigo.php?id=21
- Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica. (2012). *A indústria farmacêutica em números* (pp. 1–93).
- Bila, D. M., & Dezotti, M. (2003). Fármacos no Meio Ambiente. *Química Nova*, 26(4), 523–530.
- Bila, D. M., & Dezotti, M. (2007). Desreguladores Endócrinos no meio ambiente: efeitos e consequências. *Química Nova*, 30(3), 651–666.
- Boxall, A. B. A., Rudd, M. A., Brooks, B. W., Caldwell, D. J., Choi, K., Hickmann, S., ... Kraak. (2012). Review Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: What Are the Big Questions? *Environmental Health Perspectives*, 120(9), 1221–1229.
- Calisto, V., Bahlmann, A., Schneider, R. J., & Esteves, V. I. (2011). Application of an ELISA to the quantification of carbamazepine in ground, surface and wastewaters and validation with LC–MS/MS. *Chemosphere*, 84(11), 1708–15. doi:10.1016/j.chemosphere.2011.04.072
- Calisto, V., & Esteves, V. I. (2009). Psychiatric pharmaceuticals in the environment. *Chemosphere*, 77(10), 1257–74. doi:10.1016/j.chemosphere.2009.09.021
- Carlsen, E., Giwercman, A., Keiding, N., & Skakkebaek, N. E. (1992). Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ*, 305(6854), 609–13.
- Cartagena, C. J. (2011). Contaminantes orgánicos emergentes en el ambiente: productos farmaceuticos. *Revista Lasallista de Investigacion*, 8(2), 143–153.

- Carvalho, A. R. M. de. (2012). *Monitorização de Desreguladores Endócrinos em águas de rede e águas residuais por SPE-UPLC-ESI-MS/MS* (Dissertação de Mestrado). Instituto Superior de Agronomia - Universidade Técnica de Lisboa, Portugal.
- Ciência Hoje*. (2013, 21 de Junho). Coimbra debate “Fármacos no Ambiente: Visão Geral e futuro”. [Consultado a 26 de Outubro de 2013] Disponível em: <http://www.cienciahoje.pt/index.php?oid=57977&op=all>
- Comerton, A. M., Andrews, R. C., & Bagley, D. M. (2009). Practical overview of analytical methods for endocrine-disrupting compounds, pharmaceuticals and personal care products in water and wastewater. *Philosophical Transactions of The Royal Society Royal Society*, 367(1904), 3923–39. doi:10.1098/rsta.2009.0111
- Comissão Europeia. (2012a). Relatório da Comissão ao Parlamento Europeu e ao conselho [COM(2011) 875 final]. Bruxelas.
- Comissão Europeia. (2012b). Resumo da Avaliação de Impacto que acompanha o documento: Proposta de Directiva ao parlamento Europeu e do Conselho [SEC(2011) 1546 final]. Bruxelas
- Comissão Europeia. (2012c). Proposta de Directiva do Parlamento Europeu e do Conselho [2011/0429 (COD)]. Bruxelas.
- Cruz, L. P. V. (s.d.). Principais técnicas de tratamentos de águas residuais. [Consultado a 28 Setembro 28 de 2013] Disponível em: http://www.ipv.pt/millennium/ect7_lpvc.htm
- D’Amato, P. F. (2011). *Resíduos de medicamentos veterinários em efluentes suínícolas - prevenção de exposição ambiental* (Dissertação de Mestrado). Instituto Superior de Agronomia - Universidade Técnica de Lisboa, Portugal.
- Davim, M. (2013, 22 de Outubro). Detectados resíduos mínimos de medicamentos e cafeína na água de Lisboa. *Semanário Sol*. [Consultado a 23 de Outubro de 2013] Disponível em: http://sol.sapo.pt/inicio/Sociedade/Interior.aspx?content_id=88617

Decreto-Lei n.º 103/2010 de 24 de Setembro (2010). *Diário da República* n.º 187- 1.ª série. Ministério do Ambiente, do Ordenamento do território. Lisboa.

Decreto-Lei n.º 134/2005 de 16 de Agosto (2005). Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso

Decreto-Lei n.º 236/98 de 1 de Agosto (1998). *Diário da República* n.º 176 - 1.ª série A. Ministério do Ambiente. Lisboa.

Decreto-Lei n.º 306/2007 de 27 de Agosto (2007). *Diário da República* n.º 164 - 1.ª série. Ministério do Ambiente, do Ordenamento do território e do Desenvolvimento Regional. Lisboa.

Diário Digital / Lusa. (2013, 24 Junho - a) Água distribuída para consumo está livre de resíduos farmacêuticos, diz EPAL. [Consultado a 26 de Outubro de 2013] Disponível em: http://dinheirodigital.sapo.pt/news.asp?id_news=200757

Diário Digital / Lusa. (2013, 24 Junho - b) Infarmed e Apifarma vão prevenir riscos com resíduos farmacêuticos. [Consultado a 26 de Outubro de 2013] Disponível em: http://www.diariodigital.sapo.pt/news.asp?id_news=640553

Díaz-Cruz, M. S., & Barceló, D. (2008). Trace organic chemicals contamination in ground water recharge. *Chemosphere*, 72(3), 333–42. doi:10.1016/j.chemosphere.2008.02.031

Directiva 94/62/CE de 20 de Dezembro (1994). Jornal Oficial da União Europeia. Parlamento Europeu e do Conselho da União Europeia.

Directiva 2001/20/CE de 4 de Abril de 2001 (2001). Jornal Oficial das Comunidades Europeias. Parlamento Europeu e do Conselho da União Europeia.

Directiva 2000/60/CE de 23 de Outubro (2000). Jornal Oficial das Comunidades Europeias. Parlamento Europeu e do Conselho da União Europeia.

Directiva 2001/83/CE de 6 de Novembro (2001). Jornal Oficial da União Europeia. Parlamento Europeu e do Conselho da União Europeia.

Directiva 2004/27/CE de 31 de Março (2004). Jornal Oficial da União Europeia. Parlamento Europeu e do Conselho da União Europeia.

- Doerr-MacEwen, N. A., & Haight, M. E. (2006). Expert stakeholders' views on the management of human pharmaceuticals in the environment. *Environmental management*, 38(5), 853–66. doi:10.1007/s00267-005-0306-z
- Empresa Portuguesa das Águas Livres. (2012). *Qualidade da Água para Consumo Humano* (pp. 1–80).
- European Medicines Agency. (2005). *Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use*. (pp. 1–21). Londres.
- Estatuto do medicamento, decreto-lei n.º 176/2006 de 30 de Agosto (2006).
- Fatta, D., Achilleos, A., Nikolaou, A., & Meriç, S. (2007). Analytical methods for tracing pharmaceutical residues in water and wastewater. *Trends in Analytical Chemistry*, 26(6), 515–533. doi:10.1016/j.trac.2007.02.001
- Fatta-Kassinou, D., Meric, S., & Nikolaou, A. (2011). Pharmaceutical residues in environmental waters and wastewater: current state of knowledge and future research. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 399(1), 251–75. doi:10.1007/s00216-010-4300-9
- Fent, K., Weston, A., & Caminada, D. (2006). Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic toxicology*, 76(2), 122–59. doi:10.1016/j.aquatox.2005.09.009
- Fernandes, A. N., Giovanela, M., Almeida, C. A. P., Esteves, V. I., Sierra, M. M. D., & Grassi, M. T. (2011). Remoção dos Hormônios 17 β -Estradiol e 17 α -Ethinilestradiol de soluções aquosas empregando turfa decomposta como material adsorvente. *Química Nova*, 34(9), 1526–1533.
- Ferreira, M. P., Reis, N. R., & Santos, J. C. (2011). *A indústria farmacêutica e a Bial. Center of Research in International Business & Strategy* (pp. 1–17). Leiria. Disponível em: http://globalvantage.ipleiria.pt/files/2012/08/caso-de-estudo-10_bial.pdf
- Fick, J., Söderström, H., Lindberg, R. H., Phan, C., Tyskilind, M., & Larsson, D. G. J. (2009). Contamination of surface, ground, and drinking water from pharmaceutical production. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 28(12), 2522–2527.

- Fram, M. S., & Belitz, K. (2011). Occurrence and concentrations of pharmaceutical compounds in groundwater used for public drinking-water supply in California. *The Science of the total environment*, 409(18), 3409–17. doi:10.1016/j.scitotenv.2011.05.053
- Giri, P., & Pal, C. (2012). Pharmaceuticals in the Environment : A Brief Review. *Advances in Pure and Applied Chemistry*, 1(4), 73–76.
- Gonçalves, J. A. (2011). *O Circuito do Medicamento: Da Molécula à Farmácia*”(Dissertação de Mestrado). Universidade Fernando Pessoa – Faculdade de Ciências da Saúde Porto.
- Gorman, J. A. (2010). Drugs in our water: a legal proposal for responsible nationwide pharmaceutical consumption. *Journal of Land Use*, 26, 147–178. Disponível em: http://www.law.fsu.edu/journals/landuse/vol26_1/gorman.pdf
- Heberer, T. (2002). Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data. *Toxicology Letters*, 131(1-2), 5–17. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11988354>
- Hilário, M. O. E., Terreri, M. T., & Len, C. A. (2006). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cyclooxygenase 2 inhibitors. *Jornal de Pediatria*, 82, 206–12. doi:10.2223/JPED.1560
- Huerta, B., Rodríguez-Mozaz, S., & Barceló, D. (2012). Pharmaceuticals in biota in the aquatic environment: analytical methods and environmental implications. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 404(9), 2611–24. doi:10.1007/s00216-012-6144-y
- Hughes, S. R., Kay, P., & Brown, L. E. (2013). Global synthesis and critical evaluation of pharmaceutical data sets collected from river systems. *Environmental Science & Technology*, 47(2), 661–77. doi:10.1021/es3030148
- Infarmed. (2008). Saiba mais sobre ciclo de vida de um medicamento. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA_MAISSOBRE/SAIBA_MAISSOBRE_ARQUIVO/SaibaMaisSobre2.pdf
- Infarmed. (2012). *Análise do Mercado de Medicamentos, em Ambulatório* (pp. 1–20).

- Infarmed. (2013a). Medicamentos de Uso Humano. [Consultado a 31 Julho de 2012] Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO
- Infarmed. (2013b). Avaliação Técnico Científica_infarm. [Consultado a 31 Julho de 2012] Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_TECNICO_CIENTIFICA
- Infarmed. (2013c). Fabricantes_infar. [Consultado a 31 Julho de 2012] Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LICENCIAMENTO_DE_ENTIDADES/FABRICANTES
- Infarmed. (2013d). Locais de Venda de MNSRM. [Consultado a 31 Julho de 2012] Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LICENCIAMENTO_DE_ENTIDADES/LOCAIS_DE_VENDA_MNSRM
- Jones, O. A. H., Voulvoulis, N., & Lester, J. N. (2004). Potential Ecological and Human Health Risks Associated With the Presence of Pharmaceutically Active Compounds in the Aquatic Environment. *Critical Reviews in Toxicology*, 34(4), 335–350. doi:10.1080/10408440490464697
- Kasprzyk-Hordern, B., Dinsdale, R. M., & Guwy, A. J. (2008). Multiresidue methods for the analysis of pharmaceuticals, personal care products and illicit drugs in surface water and wastewater by solid-phase extraction and ultra performance liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 391(4), 1293–308. doi:10.1007/s00216-008-1854-x
- Kolpin, D., Furlong, E., Meyer, M., Thurman, E. M., Zaugg, S., Barber, L., & Buxton, H. (2002). Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999-2000: a national reconnaissance. *Environmental Science & Technology*, 36(6), 1202–11. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11944670>

- Kümmerer, K. (2009). The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use-present knowledge and future challenges. *Journal of environmental management*, 90(8), 2354–66. doi:10.1016/j.jenvman.2009.01.023
- Kümmerer, K. (2010). Pharmaceuticals in the Environment. *Annual Review of Environment and Resources*, 35(1), 57–75. doi:10.1146/annurev-environ-052809-161223
- Kusturica, M. P., Sabo, A., Tomic, Z., Horvat, O., & Solak, Z. (2012). Storage and disposal of unused medications: knowledge, behavior, and attitudes among Serbian people. *Int J Clin Pharm*, 34, 604–610. doi:10.1007/s11096-012-9652-0
- Lages, A. da S. (2011). *Presença ambiental de resíduos de fármacos: fontes, concentrações, efeitos potenciais e formas de tratamento* (Dissertação de Mestrado). Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal.
- Larsson, D G J. (2007). Drug Production Facilities – An Overlooked Discharge Source for Pharmaceuticals to the Environment. In K. Kummerer (Ed.), *Pharmaceuticals in the Environment* (pp. 37–42). Springer Berlin Heidelberg. doi:10.1007/978-3-540-74664-5_3
- Larsson, D. G. Joakim, Pedro, C., & Paxeus, N. (2007). Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. *Journal of Hazardous Materials*, 148(3), 751–5. doi:10.1016/j.jhazmat.2007.07.008
- Larsson, J., & Fick, J. (2009). Transparency throughout the production chain - a way to reduce pollution from the manufacturing of pharmaceuticals? *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 53(3), 161–3. doi:10.1016/j.yrtph.2009.01.008
- Li, Z. H., & Randak, T. (2009). Residual pharmaceutically active compounds (PhACs) in aquatic environment – status, toxicity and kinetics: a review. *Veterinarni Medicina*, 7, 295–314.
- Lopes, L. G., Marchi, M. R. R., Souza, J. B. G., Moura, J. A., Lorenzom, C. S., Cruz, C., & Amaral, L. A. (2010). Estrogénios em águas naturais e tratadas da região de Jaboticabal - São Paulo. *Química Nova*, 33(3), 639–643.
- Lopes, N. (2004). Medicamentos e percepções sociais do risco. *Actas dos ateliers do Vº Congresso Português de Sociologia*, 101–106.

- Lowy, F. D. (2003). Antimicrobial resistance : the example of *Staphylococcus aureus*. *The Journal of Clinical Investigation*, *111*(9), 1265–1273. doi:10.1172/JCI200318535.In
- Madureira, T. V., Barreiro, J. C., Rocha, M. J., Rocha, E., Cass, Q. B., & Tiritan, M. E. (2010). Spatiotemporal distribution of pharmaceuticals in the Douro River estuary (Portugal). *The Science of the total environment*, *408*(22), 5513–20. doi:10.1016/j.scitotenv.2010.07.069
- Medhi, B., & Sewal, R. K. (2012). Ecopharmacovigilance: An issue urgently to be addressed. *Indian Journal of Pharmacology*. doi:10.4103/0253-7613.100363
- Medicamento, E. do. Decreto-lei n.o 176/2006 (2006).
- Melo, S., Trovó, A., Bautitz, I., & Nogueira, R. (2009). Degradação de fármacos residuais por processos oxidativos avançados. *Química Nova*, *32*(1), 188–197.
- Mendes, Z., Crisóstomo, S., Marques, F. B., Martins, A. P., Rodrigues, V., & Ribeiro, C. F. (2010). Desperdício de medicamentos no ambulatório em Portugal. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*, *26*, 12–20.
- Mompelat, S., Le Bot, B., & Thomas, O. (2009). Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water. *Environment international*, *35*(5), 803–14. doi:10.1016/j.envint.2008.10.008
- Nałecz-Jawecki, G. (2007). Evaluation of the in vitro biotransformation of fluoxetine with HPLC, mass spectrometry and ecotoxicological tests. *Chemosphere*, *70*(1), 29–35. doi:10.1016/j.chemosphere.2007.07.035
- National Association of Clean Water Agencies, & Association of Metropolitan Water Agencies. (s.d.). *Pharmaceuticals in the Water Environment* (pp. 1–34).
- Nikolaou, A., Meric, S., & Fatta, D. (2007). Occurrence patterns of pharmaceuticals in water and wastewater environments. *Analytical and bioanalytical chemistry*, *387*(4), 1225–34. doi:10.1007/s00216-006-1035-8
- Nunes, B. (2010). Fármacos no ambiente: implicações ecotoxicológicas. *CAPTAR*, *2*(1), 9–20.

- Pal, A., Gin, K. Y.-H., Lin, A. Y.-C., & Reinhard, M. (2010). Impacts of emerging organic contaminants on freshwater resources: review of recent occurrences, sources, fate and effects. *The Science of the total environment*, 408(24), 6062–9. doi:10.1016/j.scitotenv.2010.09.026
- Pelicano, S. (2013, 14 de Fevereiro). Encontrados resíduos de medicamentos psiquiátricos em águas tratadas. *Ciência Hoje*. [Consultado a 17 Fevereiro de 2013] Disponível em: <http://www.cienciahoje.pt/index.php?oid=56992&op=all>
- Pharmaceutical Input and Elimination from Local Sources. (2010). *Pharmaceutical residues in the aquatic system – a challenge for the future* (pp. 1–24).
- Portaria nº827/2005 de 14 de Setembro (2005). Legislação Farmacêutica Compilada. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso
- Roque, A. L. R. R. (2009). *Remoção de compostos farmacêuticos persistentes das águas: efeitos no ambiente e na saúde humana* (Dissertação de Mestrado). Universidade Nova de Lisboa, Portugal.
- Salgado, R., Noronha, J. P., Oehmen, A., Carvalho, G., & Reis, M. A. M. (2010). Analysis of 65 pharmaceuticals and personal care products in 5 wastewater treatment plants in Portugal using a simplified analytical methodology. *Water Science and Technology*, 62(12), 2862–71. doi:10.2166/wst.2010.985
- Santos, L. H. M. L. M., Araújo, A. N., Fachini, A., Pena, A., Delerue-Matos, C., & Montenegro, M. C. B. S. M. (2010). Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. *Journal of Hazardous Materials*, 175, 45–95. doi:10.1016/j.jhazmat.2009.10.100
- Schreck, I. (2012, 26 de Novembro). ETAR estão a contaminar solos com medicamentos. *Jornal de Notícias*. [Consultado a 10 de Outubro de 2013] Disponível em: http://www.jn.pt/PaginaInicial/Sociedade/Interior.aspx?content_id=2908990
- Silva, C. G. A., & Collins, C. H. (2011). Aplicações de cromatografia líquida de alta eficiência para o estudo de poluentes orgânicos emergentes. *Química Nova*, 34(4), 665–676.

- Snijder, C. A., Kortenkamp, A., Steegers, E. A. P., Jaddoe, V. W. V., Hofman, A., Hass, U., & Burdorf, A. (2012). Intrauterine exposure to mild analgesics during pregnancy and the occurrence of cryptorchidism and hypospadias in the offspring: the Generation R Study. *Human reproduction*, 27(4), 1–11. doi:10.1093/humrep/der474
- Snyder, S. A., Vanderford, B. J., Drewes, J., Dickenson, E., Snyder, E. M., M., B. G., & Pleus, R. C. (2008). *State of Knowledge of Endocrine Disruptors and Pharmaceuticals in Drinking Water*.
- Skoog, D. A.; West, D. M.; Holler, F.J.; Crouch, S. R. (2006). *Fundamentos de Química Analítica*. Tradução da 8ª Edição Norte-Americana. São Paulo, Brasil: Thomson Learning.
- Tambosi, J. L., Yamanaka, L. Y., José, H. J., & Moreira, R. de F. P. M. (2010). Recent data of the removal of pharmaceuticals from sewage treatment plants. *Química Nova*, 33(2), 411–420.
- Ternes, T. A. (2001). Analytical methods for the determination of pharmaceuticals in aqueous environmental samples. *Trends in Analytical Chemistry*, 20(8), 419–434. doi:10.1016/S0165-9936(01)00078-4
- Ternes, T. A., Meisenheimer, M., McDowell, D., Sacher, F., Brauch, H.-J., Haist-Gulde, B., ... Zulei-Seibert, N. (2002). Removal of pharmaceuticals during drinking water treatment. *Environmental Science & Technology*, 36(17), 3855–63. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12322761>
- Testai, E., Galli, C. L., Dekant, W., Marinovich, M., Piersma, A. H., & Sharpe, R. M. (2013). A plea for risk assessment of endocrine disrupting chemicals. *Toxicology*, 314(1), 51–59. doi:10.1016/j.tox.2013.07.018
- Tong, A. Y. C., Peake, B. M., & Braund, R. (2011a). Disposal practices for unused medications around the world. *Environment International*, 37(1), 292–8. doi:10.1016/j.envint.2010.10.002
- Tong, A. Y. C., Peake, B. M., & Braund, R. (2011b). Disposal practices for unused medications in New Zealand community pharmacies. *Journal of Primary Health*

- Care*, 3(3), 197–203. Disponível em:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21892421>
- Valormed. (s.d.-a). Enquadramento. [Consultado a 3 de Setembro de 2013] Disponível em:
http://www.valormed.pt/index.php?option=com_content&view=article&id=26&Itemid=84
- Valormed. (s.d.-b). Sócios. [Consultado a 3 de Setembro de 2013] Disponível em:
http://www.valormed.pt/index.php?option=com_content&view=article&id=15&Itemid=86
- Valormed. (s.d.-c). Papel dos profissionais. [Consultado a 3 de Setembro de 2013] Disponível em:
http://www.valormed.pt/index.php?option=com_content&view=article&id=176&Itemid=114
- Valormed. (s.d.). Valormed. [Consultado a 4 de Setembro de 2013] Disponível em:
<http://www.valormed.pt/>
- Valormed. (2011). *Valormed Relatório de Actividades 2011* (pp. 1–72).
- Verlicchi, P., Aukidy, M. Al, & Zambello, E. (2012). Occurrence of pharmaceutical compounds in urban wastewater: removal, mass load and environmental risk after a secondary treatment - a review. *The Science of the Total Environment*, 429, 123–55. doi:10.1016/j.scitotenv.2012.04.028
- Watkinson, A. J., Murby, E. J., Kolpin, D. W., & Costanzo, S. D. (2009). The occurrence of antibiotics in an urban watershed: from wastewater to drinking water. *The Science of the Total Environment*, 407(8), 2711–23. doi:10.1016/j.scitotenv.2008.11.059
- Wollenberger, L., Halling-Sorensen, B., & Kusk, K. O. (2000). Acute and chronic toxicity of veterinary antibiotics to *Daphnia magna*. *Chemosphere*, 40(7), 723–30. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10705550>
- World Health Organization. (2010). Medicamentos: Uso Racional de Los Medicamentos. [Consultado a 10 Outubro de 2013] Disponível em:
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs338/es/>

World Health Organization. (2012a). *Pharmaceuticals in drinking-water* (pp. 1–52). Geneva.

World Health Organization. (2012b). *State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012* (pp. 1–30).

Zuccato, E., Calamari, D., Natangelo, M., & Fanelli, R. (2000). Presence of therapeutic drugs in the environment. *The Lancet*, 355, 1789–1790.

Anexo 1. Notícias publicadas na imprensa nacional

- a) Schreck, I. (2012, 26 Novembro). ETAR estão a contaminar solos com medicamentos. Jornal de Noticias.**

Disponível em:

http://www.jn.pt/PaginaInicial/Sociedade/Interior.aspx?content_id=29089

90

O processo utilizado pelas Estações de Tratamento de Águas Residuais não elimina resíduos de medicamentos, que estão a contaminar os cursos de água e os solos por onde passam as descargas.

Antibióticos, ibuprofeno e paracetamol. Os medicamentos mais consumidos pela população resistem aos tratamentos usados nas Estações de Tratamento de Águas Residuais (ETAR) e vão parar aos rios, mares e também aos solos, com consequências negativas para a saúde.

Uma equipa de investigadores do Instituto Superior de Engenharia do Porto (ISEP) analisou amostras de terra nas imediações de várias estações de tratamento da região Norte e concluiu que apresentam níveis de contaminação por fármacos "preocupantes".

- b) Pelicano, S. (2013, 14 Fevereiro). Encontrados resíduos de medicamentos psiquiátricos em águas tratadas. Ciência Hoje.**

Disponível em: <http://www.cienciahoje.pt/index.php?oid=56992&op=all>

A análise da água na Estação de Tratamento de Águas Residuais (ETAR) de Aveiro Norte e Sul revelou a presença de medicamentos psiquiátricos. No entanto, as concentrações existentes não têm “efeitos agudos, ou imediatos, na saúde humana, nem mesmo em seres aquáticos”, sublinha Vânia Calisto, autora do estudo, realizado no âmbito do seu doutoramento, entre 2008 e 2011.

A contaminação das águas com medicamentos psiquiátricos é comum a nível mundial, razão pela qual o Centro de Estudos do Ambiente e do Mar (CESAM), da Universidade de Aveiro, quis averiguar o que se passava na ETAR de Aveiro. O estudo analisou as águas em três fases, nomeadamente efluentes primários,

secundários e final, aquele que é rejeitado no ambiente. Com esta análise, Vânia Calisto conseguiu “confirmar o que tem sido uma evidência a nível mundial, ou seja, existem vestígios de medicamentos psiquiátricos, quer ansiolíticos, quer antiepilético, nas águas tratadas”.

As ETAR não têm, assim, capacidade de “eliminar estes compostos e portanto acabam por funcionar como via directa destes fármacos para o meio ambiente”, isto acontece porque “o tratamento que é aplicado na ETAR não está a ser eficaz na sua remoção”, explica Vânia Calisto.

A investigadora do CESAM reforça que o problema não está na “falta de capacidade das ETAR porque este problema é a nível global. O problema está em que as ETAR não foram preparadas para eliminar estes compostos”. Já existem algumas soluções para eliminar estes compostos da água, mas apresentam constrangimentos como elevado custo ou dificuldade de aplicação a larga escala. O laboratório do CESAM está precisamente a começar o estudo sobre a possibilidade de tratamento destes compostos a baixo custo. “O projecto está numa fase embrionária, mas vamos tentar otimizar técnicas de remediação para limpeza de águas contaminadas com este tipo de fármacos com uma matriz sólida com base no aproveitamento de resíduos industriais originados, por exemplo, na produção de pasta de papel, para remoção destas substâncias presentes na água”, explica a entrevistada.

As estatísticas da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (Infarmed) revelam que ansiolíticos, com princípios activos como diazepam, alprazolam, lorazepam e oxazepam, e antiepiléticos, com princípio activo carbamazepina, são muito utilizados pelos portugueses. Foram precisamente estes princípios activos que Vânia Calisto detectou nas águas analisadas. A investigadora diz que o principal meio de contaminação da água é “a urina e fezes do Ser Humano, depois, embora com menos expressão, o facto de as pessoas deitarem medicamentos na sanita ou lavatórios.

c) Davim, M. (2013, 22 de Outubro). Detectados medicamentos e cafeína na água de Lisboa. Sol.

Disponível em:

http://sol.sapo.pt/inicio/Sociedade/Interior.aspx?content_id=88617

A EPAL encontrou medicamentos, como antibióticos e anti-inflamatórios, e cafeína na água que abastece Lisboa. As quantidades são residuais e estão longe de constituir um perigo para a saúde. Mas a empresa começou a testar regularmente as nove substâncias detetadas. O objetivo é controlar o efeito que os químicos que consumimos podem ter na nossa saúde quando vão parar à água que bebemos

No final dos anos 90, os cientistas americanos fizeram uma descoberta inquietante. As solhas macho que nadavam na Baía de Seattle tinham uma proteína que só costumava estar presente nas fêmeas com ovos. Um estudo veio a concluir que esta metaformose se devia à presença na água de hormonas femininas. A culpa era dos resíduos deixados pelas pílulas contraceptivas.

Estes peixes efeminados foram a primeira prova de que os resíduos de medicamentos, hormonas e produtos de higiene pessoal na água podiam ter efeitos claros na saúde de animais e humanos. E desde essa altura que os cientistas tentam perceber que vestígios ficam na água que bebemos de todos os produtos químicos que produzimos e consumimos.

Se é certo que, quer através de descargas quer através de excreções de animais e humanos todos estes produtos acabam nas ETAR (Estações de Tratamento de Águas Residuais), os investigadores querem perceber se os químicos vão mesmo parar à água para consumo.

Em Portugal, a EPAL fez análises para perceber em que níveis de concentração se encontravam os resíduos dos 31 fármacos mais vendidos. As amostras foram recolhidas entre Dezembro de 2011 e Janeiro de 2012 e o objetivo era analisar até que ponto os antibióticos, anti-inflamatórios, anti-depressivos e anti-convulsivos que consumimos vão parar à água que é distribuída pela rede da empresa que abastece 2,9 milhões de habitantes em 34 concelhos da Grande Lisboa.

De todas as substâncias testadas, foram encontradas nove, das quais só cinco estão em concentrações possíveis de quantificar pelos métodos de análise existente.

“Encontrámos cafeína, antibióticos e anti-convulsionantes”, explica Maria João Benoliel, responsável pelo laboratório da EPAL, que olha para os resultados com alívio. “Estamos a falar de nanogramas por litro. São quantidades muito pequenas, todas abaixo dos níveis encontrados, por exemplo, em França ou nos Estados Unidos, com excepção para a cafeína que está em valores semelhantes”. Nenhuma das amostras analisadas pela EPAL continha vestígios de hormonas.

A confiança de Maria João Benoliel na qualidade da água que sai das torneiras abastecidas pela EPAL é muita, mas isso não faz a responsável pelo laboratório ignorar a presença destes compostos. “Os resultados deixaram-nos muito descansados. Mas integrámos na nossa monitorização habitual análises a estes nove compostos que detectámos neste estudo”.

A análise da evolução da presença destes químicos na água vai permitir perceber alterações de concentração e cruzar dados com outro tipo de investigações científicas para perceber que papel podem ter estes resíduos de produtos que ficam na água no desenvolvimento de algumas doenças. Os cientistas querem entender, por exemplo, se o aumento do cancro dos testículos e a diminuição da qualidade do esperma em alguns países pode estar relacionado com a poluição da água com resíduos de produtos como pílulas contraceptivas, shampoos, maquilhagem e produtos de limpeza de pele.

O que fica por saber é se, por exemplo, é possível detetar resquícios de drogas ilícitas nas água da EPAL. “Não fizemos esse estudo. E não conheço análises desse tipo na Europa”, admite a directora de Controlo de Qualidade da Água da empresa que abastece Lisboa.

Em relação à água da EPAL, precaução é a palavra de ordem. “As nossas captações, em Castelo de Bode e Valada (Tejo), estão em locais muito pouco industrializados, onde a contaminação é quase nenhuma. Mas estamos muito atentos à qualidade”, sublinha Maria João Benoliel. A prova disso faz-se todos os dias. “Fazemos mais de 400 mil análises a cerca de 10 mil amostras de água por ano. Temos uma preocupação que vai além do que é exigido pelas normas nacionais e comunitárias. Das cerca de 400 substâncias testadas pela empresa só cerca de 100 é obrigatório por lei testar”.

No Laboratório Central da EPAL, nos Olivais, em Lisboa, amostras trazidas das captações em garrafas de um litro de água são, através de métodos de cromatografia,

reduzidas a pequenos tubos de ensaio. “O objectivo é aumentar os níveis de concentração para detectar substâncias que de outro modo seria impossível encontrar”, explica a responsável da EPAL, que garante ter ao seu dispor tecnologia ao nível da dos melhores laboratórios do mundo.

“Até hoje, a única substância que encontrámos acima dos valores limite na água da EPAL foi o ferro, que não é prejudicial à saúde”, garante Maria João Benoliel, explicando que o único motivo pelo qual a empresa controla esta substância não tem que ver com os efeitos nos humanos, mas sim na roupa. “Controlamos, porque deixa a água amarela e isso estraga a roupa”.

Resolver o problema pode ser tão simples como deixar a água correr, quando se chega de férias e das torneiras sai um líquido ferrugento. “Normalmente, o ferro acumula-se quando a água fica parada nos canos”.

A engenheira química ainda se lembra da vez em que os resultados das análises do ferro atingiram o pico mais elevado de sempre em Lisboa. “Foi numa véspera de Natal e ninguém entendia porque é que a água na zona do Marquês de Pombal tinha tanto ferro”. As equipas de análise mobilizaram-se e encontraram a resposta para o enigma. “Tinha havido umas obras e alguém que fechou uma válvula esqueceu-se de abrir outra para fazer a água circular. O facto de ter ficado parada durante dias nos canos fez com que acumulasse ferro”.

Mesmo que o problema não pareça grave, a EPAL leva sempre a sério os sinais de alerta. “Quando recebemos uma queixa, através das linhas de apoio ao cliente accionamos sempre um procedimento de verificação”, garante Maria João Benoliel, que confessa ter de lidar, por vezes, com situações caricatas. “Já aconteceu ligarem a dizer que acham que estão a ser envenenados com arsénio, através da água da rede. E uma senhora uma vez ligou para cá a queixar-se de que a água sabia a mercúrio, seja lá o que for esse sabor”. Em todas as situações, a EPAL envia técnicos ao local para recolher amostras e testar a água. “No final, contactamos sempre os consumidores para lhes explicar os resultados das análises”.