

Joana Sofia Teixeira Santos

**Resíduos de Medicamentos:
Riscos Associados
e
Comportamento da População Portuguesa**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Porto, 2014

Joana Sofia Teixeira Santos

**Resíduos de Medicamentos:
Riscos Associados
e
Comportamento da População Portuguesa**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Porto, 2014

Joana Sofia Teixeira Santos

Resíduos de Medicamentos:

Riscos Associados e Comportamento da População Portuguesa

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Declaro que o presente trabalho foi realizado na íntegra por mim e que todo o material bibliográfico necessário se encontra devidamente referenciado.

(Joana Sofia Teixeira Santos)

Projeto de Pós-Graduação/Dissertação apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, sob a orientação da Professora Doutora Maria Alzira Pimenta Dinis.

RESUMO

Os medicamentos são essenciais para combater e prevenir doenças dos seres humanos e dos outros animais, para diminuir o sofrimento e para o bem-estar em termos gerais. A disponibilidade dos medicamentos apropriados, em qualidade e em quantidade, é um indicador do nível de vida de uma dada população. Além disso, o progresso da ciência e tecnologia tem introduzido no mercado cada vez mais medicamentos, sejam extraídos de fontes naturais (ex., extratos de plantas), sejam compostos químicos artificiais que não existem na natureza. A sociedade de consumo atual também é uma sociedade de consumo de medicamentos. E este aspeto, se tem vantagens importantíssimas e indiscutíveis, também pode apresentar problemas.

A sociedade de consumo também é uma sociedade produtora de resíduos, e os medicamentos não constituem exceção. Isto é, a sociedade é grande produtora de resíduos de medicamentos, e das suas embalagens. Ou porque a prescrição do médico foi alterada, e sobrou medicamento das tomas anteriores; ou porque acabou o tratamento sem ser necessário tomar todo o medicamento comprado; ou porque foi prescrito medicamento em excesso. Se os resíduos de medicamentos não forem eliminados de forma correta, por exemplo, por via da sua entrega numa farmácia, eles podem acabar por ser introduzidos no meio ambiente e atuar como poluentes. É que os medicamentos são compostos químicos e, como foi referido, muitos são artificiais, ou sintéticos, e o seu efeito no ambiente pode ser danoso. Se para muitos medicamentos estes efeitos ainda são incertos, para outros já se demonstrou ocorrência no solo e na água, e toxicidade para alguns seres vivos.

Com esta dissertação pretende-se fazer uma revisão da literatura científica no que diz respeito à geração de resíduos de medicamentos; às vias principais da sua introdução no meio ambiente (resíduos sólidos, efluentes, excreções do organismo, entre outros), distinguindo o meio terrestre e o meio aquático; à degradação desses compostos no meio natural e aos efeitos dos produtos resultantes dessas alterações; à sua perigosidade; às formas de tratamento desses resíduos; e à prevenção da poluição. Também são discutidos os resíduos hospitalares (RH), dos quais os medicamentos são um constituinte importante, assim como o comportamento da população portuguesa face a esta problemática.

ABSTRACT

Pharmaceuticals are essential to fight against human and other animals' diseases, to mitigate pain and suffering, and for the well-being in general terms. Proper pharmaceuticals' availability, both in quality and in quantity, can be taken as an indicator of the level of life of a given population. Furthermore, progresses in science and technology have introduced more and more of these chemicals in the market, being them either extracted from natural sources (e.g., plant extracts), or being them man-made, i.e., synthetic, that do not occur in nature. The modern society, which is a consumer society, is also a pharmaceutical consumer one. And this aspect, despite having very important and indisputable advantages, it can also present problems.

But, the consumer society is also a waste production society, and pharmaceuticals are not an exception. That is saying that society is a big generator of pharmaceuticals' wastes, including their packaging. This is either because the doctor prescription was changed, and some of the old medicine were left over; or because the treatment was finished and there was no more need for the medicine; or because the medicine was prescribed in excess. If pharmaceutical wastes are not be disposed in properly, by, for example, giving them to a pharmacy in a first instance, they may enter the natural environment and then act as pollutants. We must realize that pharmaceuticals are chemicals, and that many are man-made (as it was already mentioned), and their effect on the environment can be harmful. If for many pharmaceuticals such effects are still uncertain, for others it has been already demonstrated that they do occur in soil and water, and that they are toxic for some organisms.

The aim of this dissertation is to make a review of the scientific literature that concerns the manufacture of pharmaceutical wastes; the pathways of their introduction into the environment (e.g., solid wastes, wastewater, excretions, among others), considering separately the soil and water environments; the reactions undertaken by such chemicals in the natural environment and the products of those reactions; the toxicity; the methods for the treatment of the pharmaceutical wastes; and pollution prevention. Also, a discussion is made on the hospital wastes, as they are an important fraction of pharmaceuticals, as well as on the behavior of Portuguese people regarding this question.

AGRADECIMENTOS

Agradeço...

... Aos meus professores do curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade Fernando Pessoa, com redobrada gratidão à minha orientadora, a Prof^ª. Doutora Maria Alzira Pimenta Dinis, que com sabedoria, alma, disponibilidade e paciência, sempre me apoiou e estimulou no desenvolvimento do trabalho.

... À minha família, em especial aos meus pais e às minhas irmãs Cláudia e Alexandra.

... Aos meus amigos.

... A todos, o meu Muito Obrigado.

ÍNDICE GERAL

RESUMO.....	iii
ABSTRACT.....	iv
AGRADECIMENTOS.....	v
ÍNDICE DE FIGURAS.....	vii
ÍNDICE DE TABELAS.....	ix
ABREVIATURAS.....	x
CAPÍTULO I: INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Objeto do Trabalho.....	2
1.2. Relevância do Tema.....	4
1.3. Objetivos.....	6
1.4. Estrutura do Trabalho.....	7
CAPÍTULO II: DESENVOLVIMENTO.....	8
2.1. Resíduos de Medicamentos e seus Impactes Ambientais.....	9
2.1.1. Relação entre os Fármacos nos Meios Terrestre e Aquático e a Saúde Pública.....	20
2.1.2. Avaliação dos Riscos Ambientais.....	27
2.2. Medidas para a Eliminação de Resíduos de Medicamentos.....	31
2.2.1. Eliminação de Resíduos de Medicamentos em Meio Aquático.....	32
2.2.2. Eliminação de Resíduos de Medicamentos em Meio Terrestre.....	34
2.2.3. Outros Métodos para a Eliminação de Resíduos de Medicamentos.....	35
2.3. Comportamento da População Face aos Resíduos de Medicamentos.....	38
2.4. Resíduos Hospitalares.....	40
2.4.1. Classificação dos Resíduos Hospitalares.....	41
2.4.2. Gestão e Tratamento dos Resíduos Hospitalares.....	44
CAPÍTULO III: CONCLUSÕES E TRABALHO FUTURO.....	49
CAPÍTULO IV: REFERÊNCIAS E LEGISLAÇÃO.....	53
4.1. REFERÊNCIAS.....	54
4.2. LEGISLAÇÃO.....	66

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Fórmula molecular estrutural da melatonina, a hormona que induz o sono e, como tal, é um medicamento que existe naturalmente (MedicaLook, 2014a).....	3
Figura 2 - Fórmula molecular estrutural da atorvastatina, como exemplo de medicamento artificial (MedicaLook, 2014b).....	4
Figura 3 - Possíveis destinos dos fármacos no meio ambiente (Costa e Dordio, s.d.)..	11
Figura 4 - Fórmula química estrutural do cloranfenicol, um antibiótico (Guimarães <i>et al.</i> , 2010).....	13
Figura 5 - Fórmula química estrutural da oxitetraciclina, um antibiótico (Júnior, 2010).....	13
Figura 6 - Fórmula química estrutural do carvacrol, um constituinte do óleo de orégão, e que tem propriedades anti-séticas (Pubchem, 2014).....	14
Figura 7 - Fórmula química estrutural da (-)- α -tujona, um dos constituintes do óleo de salva, e que pode ser usado como medicamento para, por exemplo, diminuir as dores (ChemSpider, 2014).....	15
Figura 8 - Fórmula química estrutural do 17 α -etinilestradiol, um estrogénio (Sigmaaldrich, 2014).....	16
Figura 9 - Fórmula química do ácido clofíbrico, medicamento que já foi identificado em águas residuais nos EUA (Chemicalbook, 2014a).....	17
Figura 10 - Fórmula química do ibuprofeno, medicamento que já foi identificado em efluentes no Canadá (EPA, 2014b).....	17
Figura 11 - Fórmula química do naproxeno (ChEBI, 2014a).....	17
Figura 12 - Fórmula química da risperidona, um medicamento antipsicótico, utilizado para tratar a esquizofrenia (Fraga e Barreiro, 2004).....	18
Figura 13 - Fórmula química estrutural do acetaminofeno, um analgésico também conhecido como paracetamol (ChEBI, 2014b).....	20
Figura 14 - Fórmula química estrutural da carbamazepina, um medicamento antiepilético (Drugfuture, 2014).....	20
Figura 15 - Fórmula química estrutural da fluoxetina, um medicamento antidepressivo (Chemicalbook, 2014b).....	20
Figura 16 - Fórmula química da eritromicina, um antibiótico utilizado, por exemplo, para infeções da pele (Júnior, 2010).....	22

Figura 17 - Fórmula química do nadolol, um β -bloqueador (Cass <i>et al.</i> , 1997).....	22
Figura 18 - Fórmula química estrutural da metiltestosterona, usada para tratar homens com deficiência em testosterona (Chemicalbook, 2014c).....	24
Figura 19 - Fórmula química estrutural da amoxicilina, um antibiótico (Chemicalbook, 2014d).....	24
Figura 20 - Vias de contaminação do meio ambiente por resíduos de medicamentos veterinários (Boxall <i>et al.</i> , 2003).....	25
Figura 21 - Fórmula química estrutural da tilosina, um antibiótico usado para promover o crescimento de animais (Chemicalbook, 2014e).....	26
Figura 22 - Fórmula química do sulfametoxazol, um antibiótico (Guimarães <i>et al.</i> , 2010).....	27
Figura 23 - Esquema de avaliação do risco ambiental dos fármacos e seus metabolitos (Pinto, 2011).....	29
Figura 24 - Fórmula química estrutural do ácido ascórbico, ou vitamina C (Toralles <i>et al.</i> , 2008).....	31
Figura 25 - Fórmula química estrutural do ácido acetilsalicílico, o princípio ativo da Aspirina, um analgésico leve (Aguiar <i>et al.</i> , 2009).....	32
Figura 26 - Funcionamento do Sistema de Recolha e Tratamento de embalagens e resíduos de medicamentos (Martins de Paiva, 2009).....	36
Figura 27 - Exemplo de uma campanha da VALORMED para promover a correta reciclagem de medicamentos fora de validade e respectivas embalagens (VALORMED, 2013).....	37
Figura 28 - Classificação dos resíduos hospitalares e dos seus processos de tratamento (Despacho n.º 242/96, de 5 de julho).....	42

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Principais classes terapêuticas encontradas no meio ambiente (Caumo <i>et al.</i> , 2010; Celiz <i>et al.</i> , 2009; Fent <i>et al.</i> , 2006; Kummerer, 2003).....	19
Tabela 2 - Exemplos de classes de fármacos detetadas em rios (Cleuvers, 2003).....	23
Tabela 3 - Grupos de resíduos hospitalares não perigosos e exemplos de resíduos abrangidos em cada grupo (Despacho n.º 242/96, de 5 de julho).....	43
Tabela 4 - Grupos de resíduos hospitalares perigosos e exemplos de resíduos abrangidos em cada grupo (Despacho n.º 242/96, de 5 de julho).....	44

ABREVIATURAS

A

ABES - Associação Brasileira de Engenharia Sanitária e Ambiental

AEM - Agência Europeia do Medicamento, o mesmo que **EMA**

AINE - Anti-Inflamatório Não Esteroide

APA - Agência Portuguesa do Ambiente

ARA - Avaliação do Risco Ambiental, o mesmo que **ERA**

ARSA - Administração Regional de Saúde do Algarve

ARSC - Administração Regional de Saúde do Centro

ATC/DDD - *Anatomical Therapeutic Chemical / Defined Daily Dose*

C

CE₅₀ - Concentração Efetiva, o mesmo que **EC₅₀**

CENO - Concentração de Efeito Não-Observado, o mesmo que **NOEC**

CEPCD - Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças, o mesmo que **ECDC**

D

DDT - Diclorodifeniltricloroetano

DGS - Direção-Geral da Saúde

DGV - Direção-Geral de Veterinária

E

EC₅₀ - *Effective Concentration*

ECDC - *European Centre for Disease Prevention and Control*

EMA - *European Medicines Agency*

EPA - *Environmental Protection Agency*

ERA - *Environmental Risk Assessment*

ETAR - Estação de Tratamento de Águas Residuais

EUA - Estados Unidos da América

F

FDA - *Food and Drug Administration*

G

GC/MS - *Gas Chromatography coupled to Mass Spectrometry*

I

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

ISRS - Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina

L

LC/MS - *Liquid Chromatography coupled to Mass Spectrometry*

LC-ES/MS/MS - *Liquid Chromatography coupled to Electrospray ionization
MultiStage Mass Spectrometry*

LER - Lista Europeia de Resíduos

M

MSB - Ministério da Saúde Brasileiro

N

NHS - *National Health Service*

NOEC - *No Observed Effect Concentration*

NTMWD - *North Texas Municipal Water District*

O

OCDE - **O**rganização para a **C**ooperação e **D**esenvolvimento **E**conómico

OMS - **O**rganização **M**undial de **S**aúde

P

PEC - *Predicted Environmental Concentration*

PERH - **P**lano **E**stratégico dos **R**esíduos **H**ospitalares

PNEC - *Predicted No-Effect Concentration*

ppt - **P**artes **p**or **T**rilião

ppb - **P**artes **p**or **B**ilião

R

RSU - **R**esíduos **S**ólidos **U**rbanos

RH - **R**esíduos **H**ospitalares

S

SIGREM - **S**istema **I**ntegrado de **G**estão de **R**esíduos de **E**mbalagens e **M**edicamentos

SUCH - **S**erviço de **U**tilização **C**omum dos **H**ospitais

U

UCS - **U**nidades de **C**uidados de **S**aúde

UE - União Europeia

UMM - *University of Maryland Medical Center*

V

VALORMED - Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e **Medicamentos**

W

WHOCC - *World Health Organization Collaborating Centre*

CAPÍTULO I: INTRODUÇÃO

1.1. Objeto do Trabalho

Ao longo dos séculos foi sempre uma constante do ser humano a vontade de se viver por mais tempo e melhor, e, para tal, os medicamentos têm sido de fundamental importância para a prevenção e tratamento de doenças, tanto no homem como nos outros animais. Os medicamentos constituem não só uma poderosa ferramenta para promover a saúde, como também previnem ainda epidemias e doenças (Boxall, 2004; Costa e Dordio, s.d.; Jelic *et al.*, 2012).

O aumento do consumo de medicamentos contribuiu, todavia, para que houvesse uma maior produção de resíduos dos mesmos, podendo esta ser feita de forma direta para o solo ou para o meio aquático, ou de forma indireta, feita através da excreção do organismo.

Antes de se prosseguir, deve-se dar uma definição da expressão principal que vai ser usada ao longo de toda esta dissertação: “resíduos de medicamentos” podem definir-se como os resíduos dos produtos químicos usados no diagnóstico, na cura, no alívio, no tratamento ou na profilaxia de doenças de seres humanos ou de outros animais, assim como os medicamentos, ou suplementos alimentares, que não foram usados ou que passaram o prazo de validade (CalRecycle, 2014)

Mas este tipo de resíduos não pode ser eliminado seguindo os mesmos procedimentos que os resíduos comuns, e a sua deposição em locais habituais, como aterros sanitários ou na rede pública de esgotos através do esgoto doméstico, apesar de à primeira vista parecerem formas de eliminação corretas, podem ocasionar a contaminação do solo e lençóis freáticos, gerando desequilíbrios e perdas biológicas no meio ambiente, assim como o comprometimento da qualidade da água potável (Maia e Giordano, 2012). A deposição incorreta de resíduos de medicamentos apresenta um risco para a saúde de pessoas que possam reutilizá-los por acidente, ou mesmo intencionalmente, devido a fatores socioeconómicos ou circunstâncias diversas. O consumo indevido de medicamentos depositados indiscriminadamente pode levar ao surgimento de reações adversas graves, e intoxicações, entre outros problemas, comprometendo definitivamente a saúde pública e a qualidade de vida (MSB, 2013).

Moléculas de medicamentos inalteradas, ou os seus produtos de degradação, são cada vez mais frequentemente encontrados no meio ambiente (Maia e Giordano, 2012). Um

aspecto particular dos resíduos de medicamentos, comparando com outros resíduos tóxicos, é que muitos deles são artificiais, e não existem na natureza. A falta de cuidado com a sua eliminação tem levado, portanto, à introdução de compostos não naturais no meio ambiente. Para mais, o efeito dessas moléculas no ambiente natural ainda é incerto (EPA, 2014a).

Como exemplo de medicamento que existe naturalmente tem-se a melatonina (Figura 1), a hormona que induz o sono. Esta molécula encontra-se nos animais, nas plantas e nos micróbios. A melatonina comercial era inicialmente extraída do cérebro das vacas, mas as preocupações relacionadas com a “doença das vacas loucas” estimularam o desenvolvimento de um método para a sua síntese, o que levou também um abaixamento do preço (UMM, 2014).

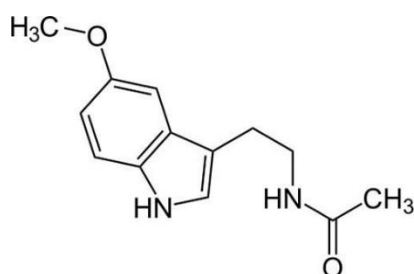


Figura 1 - Fórmula molecular estrutural da melatonina, a hormona que induz o sono e, como tal, é um medicamento que existe naturalmente (MedicaLook, 2014a).

Pelo contrário, neste aspeto, a atorvastatina (Figura 2) é um exemplo de medicamento artificial, que não existe na natureza. Foi sintetizada pela primeira vez em 1985, e em volume de vendas é o medicamento mais bem sucedido (Luiggi, 2011).

A atorvastatina pertence a um grupo de medicamentos chamado estatinas, que se destinam a regular a concentração de lípidos (gorduras). O uso deste medicamento é assim importante para a redução de níveis elevados de colesterol e triglicéridos, quando a resposta à dieta e a alterações do estilo de vida não resultam. O colesterol é uma substância necessária para o crescimento normal do organismo, no entanto, quando presente em excesso, este pode depositar-se nas paredes dos vasos sanguíneos, que podem ficar bloqueados. Esta é uma das causas mais comuns de doença cardíaca. Neste

sentido, a atorvastatina pode assim ainda ser utilizada para reduzir o risco de doença cardíaca (INFARMED, 2007).

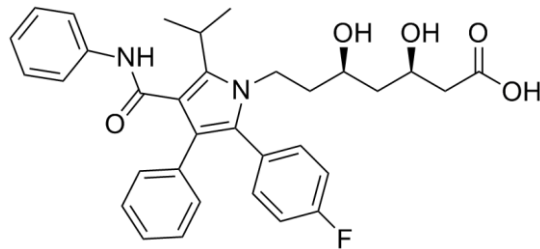


Figura 2 - Fórmula molecular estrutural da atorvastatina, como exemplo de medicamento artificial (MedicaLook, 2014b).

Para poderem exercer a sua função no organismo os medicamentos têm de ter na sua constituição princípios ativos que apresentem características de estabilidade e resistência a vários fatores externos, como sejam o pH, a temperatura e a humidade, características essas, no entanto, que fazem com que os medicamentos, quando indevidamente depositados, permaneçam no meio ambiente sob a forma de compostos biologicamente ativos (Lages, 2011).

Com tudo isto, torna-se patente a importância de uma maior sensibilização e consciencialização da sociedade para os perigos que possam advir da deposição incorreta de medicamentos, assim como um maior conhecimento acerca de uma entrega correta de medicamentos fora de uso e suas respetivas embalagens em locais apropriados, como as farmácias.

1.2. Relevância do Tema

A partir de 1984 tornou-se obrigatório para todos os novos produtos químicos vendidos na União Europeia (UE) fazer a Avaliação do Risco Ambiental - ARA (do inglês *Environmental Risk Assessment* - ERA). Posteriormente, no início da década de 90 do século passado, foi proposto na UE a distinção entre fármacos com baixas concentrações no ambiente, não constituindo uma ameaça para o mesmo, e fármacos

presentes no ambiente em elevadas concentrações, suscetíveis de poderem provocar danos no meio natural (Jorgensen e Halling-Sorensen, 2000).

Estas questões são importantes porque os riscos associados à presença de poluentes químicos no ambiente têm sido uma das principais preocupações ambientais dos cientistas (Daughton e Ternes, 1999; Santos *et al.*, 2010). Assim, a presença de medicamentos humanos e veterinários no meio ambiente, tem sido assunto de preocupação para os cientistas durante a última década, pelo facto de muitos destes contaminantes emergentes (Celiz *et al.*, 2009), compostos químicos cuja ocorrência ou relevância no ambiente foi constatada recentemente, em que os seus efeitos ainda permanecem incertos (Santana, 2013), poderem persistir no ambiente terrestre e aquático (Farré *et al.*, 2008). Os mesmos autores, referem ainda que estes contaminantes podem constituir uma potencial ameaça para os ecossistemas ambientais, como também para a saúde e segurança públicas (Farré *et al.*, 2008).

Nos medicamentos para uso humano, parte dos fármacos ou produtos resultantes do seu metabolismo no corpo são excretados nas fezes ou na urina, acabando por passar por Estações de Tratamento de Águas Residuais (ETARs). Estes produtos são apenas parcialmente removidos nas ETARs, acabando por chegar em pequenas quantidades aos cursos de água. A contaminação provocada pelos medicamentos de uso veterinário, representa, em geral, um problema maior, comparativamente à induzida pelos medicamentos de uso humano, uma vez que os resíduos agropecuários são usualmente lançados no solo sem qualquer tratamento prévio, podendo atingir o ambiente aquático no caso de ocorrer infiltração no solo, presença de lençóis freáticos ou eliminação inadequada (Costa e Dordio, s.d.).

Por outro lado, tem sido descoberta uma ampla variedade de produtos farmacêuticos em ambientes marinhos, sendo recentemente demonstrado que mesmo em pequenas quantidades estes produtos afetam negativamente a vida aquática (Bound *et al.*, 2006). Desta forma, a poluição aquática torna-se particularmente problemática, uma vez que compromete o ciclo de vida de organismos aquáticos e, conseqüentemente, as gerações futuras (Daughton e Ternes, 1999).

Sem surpresa, atendendo a que a sociedade global em que se vive é dirigida pelo dinheiro, ou, mais especificamente, pela preocupação em ganhar dinheiro (lucros) e em

não perder dinheiro (prejuízos), a prevenção dos resíduos de medicamentos também se justifica por questões económicas. Senão veja-se (Medicine Waste, 2014):

- O Departamento de Saúde do Reino Unido estimou que os medicamentos não usados custam ao Serviço Nacional de Saúde (*National Health Service - NHS*) do mesmo país cerca de £300 milhões por ano, o equivalente a 352 milhões de euros em moeda corrente, em que £110 milhões, 129 milhões de euros, se referem a medicamentos devolvidos às farmácias, £90 milhões, 105 milhões de euros, dizem respeito a medicamentos não usados guardados em casa, e os medicamentos eliminados corretamente pelo organismo *Care Homes* contabilizam outros £50 milhões, que, por sua vez, equivalem a 58 milhões de euros;
- Estudos deste tipo chegaram mesmo à conclusão de que as embalagens de metade dos medicamentos prescritos e comprados não são sequer abertas, e que os £300 milhões, 352 milhões de euros “desperdiçados” referidos acima podiam pagar os ordenados de mais 11.788 enfermeiros/as, ou mais 80.906 substituições de ancas (próteses), ou mais 19.799 tratamentos do cancro, ou mais 300.000 tratamentos da Alzheimer, ou mais 312.175 tratamentos de cataratas.

1.3. Objetivos

Perante a problemática associada aos resíduos de medicamentos, a presente dissertação tem como objetivos principais a síntese da literatura científica (revisão) sobre resíduos de medicamentos. Identificar-se-ão os efeitos secundários que os resíduos de medicamentos possam desencadear no meio ambiente, assim como se avaliará os comportamentos e atitudes da população face à correta deposição destes mesmos resíduos. Avaliar-se-á ainda se as medidas até hoje colocadas em prática para a remoção dos resíduos são suficientes quando confrontadas com uma sociedade que todos os dias recorre ao uso de medicamentos e que produz enormes quantidades de resíduos.

1.4. Estrutura do Trabalho

Para o cumprimento dos objetivos propostos, esta dissertação encontra-se dividida em três capítulos, seguidamente descritos.

- O primeiro capítulo (em que agora nos encontramos) consiste numa introdução ao tema, onde se faz um enquadramento geral do tópico em estudo, dando especial ênfase aos riscos e consequências que poderão advir da deposição incorreta de medicamentos. São ainda delineados os objetivos para a realização deste trabalho que consistem numa revisão da literatura sobre os resíduos de medicamentos, a sua introdução no meio ambiente e os seus efeitos sobre os seres vivos e sobre os ecossistemas em geral.
- O segundo capítulo é constituído pela revisão bibliográfica que serviu de base a este estudo. São destacados os impactes no ambiente e na saúde pública associados à presença de resíduos de medicamentos, bem como as práticas relativas ao destino dos resíduos de medicamentos. Também se abordam os resíduos hospitalares (RH), a sua classificação e o seu tratamento, porque é de esperar que incorporem uma elevada percentagem de medicamentos.
- No terceiro capítulo encontram-se as principais conclusões deste estudo, bem como orientações futuras a adotar para uma melhor gestão dos resíduos de medicamentos.

CAPÍTULO II: DESENVOLVIMENTO

2.1. Resíduos de Medicamentos e seus Impactes Ambientais

Os medicamentos têm um papel importante na prevenção e no tratamento de doenças, tanto nos seres humanos como nos outros animais. No entanto, devido à sua natureza e às suas propriedades químicas, estes produtos farmacêuticos podem bioacumular-se e ter um efeito tóxico nos ambientes aquáticos e terrestres (Boxall, 2004).

Segundo Pichat (1995), a palavra resíduo, surgida no século XIV, deriva do latim *residuu*, que traduz a diminuição do valor de uma matéria, de um objeto, até que se torna inutilizável num dado lugar e num dado tempo.

De acordo com o Dec.-Lei n.º 178/2006, de 5 de setembro, alterado pelo Dec.-Lei n.º 73/2011, de 17 de junho, são considerados resíduos, na sua aceção mais genérica, “*quaisquer substâncias ou objetos de que o detentor se desfaz ou tem a intenção de se desfazer*”.

Por outro lado, e segundo o Dec.-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto (Estatuto do Medicamento), um 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*”.

Com o intuito de uma utilização racional de medicamentos, a Organização Mundial de Saúde (OMS) criou, em 1996, um sistema de classificação de medicamentos, denominado por “*Anatomical Therapeutic Chemical / Defined Daily Dose*” (ATC/DDD) (Código ATC, 2013). Este sistema tem como principal objetivo a classificação de substâncias com ação terapêutica. Para tal, os medicamentos são divididos de acordo com o órgão ou sistema alvo, assim como as suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas. Este sistema é uma medida de estatística da média diária de consumo de um medicamento necessário para manter a eficácia em adultos. Como tal, a dose diária definida é utilizada como meio de comparação das doses necessárias de medicamentos diferentes ou pertencentes ao mesmo grupo farmacológico por diferentes grupos de pessoas. Um exemplo é o caso de medicamentos

diferentes, que são utilizados para o mesmo fim terapêutico, serem frequentemente administrados em doses diferentes. Um medicamento pode ter o mesmo efeito que outro, mas apenas quando uma dose muito mais elevada é administrada (WHOCC, 2013).

Milhares de produtos farmacêuticos são distribuídos e consumidos anualmente em todo o mundo. O seu uso e consumo tornaram-se cada vez maiores devido às descobertas de novos medicamentos, do crescimento da população, assim como da disponibilidade de medicamentos genéricos mais acessíveis economicamente (Jelic *et al.*, 2012). Como se sabe, os medicamentos são usados extensivamente em seres humanos e em animais (Almeida e Weber, 2005). Na UE, por exemplo, são usados mais de 3.000 medicamentos diferentes para uso na medicina humana (Christen *et al.*, 2010). Contudo, os fármacos podem apresentar efeitos nefastos em animais e no meio ambiente com preocupação crescente. Nesse sentido, Bila e Dezotti (2003) demonstraram que a presença de fármacos residuais no meio ambiente afeta negativamente organismos terrestres e aquáticos, tanto ao nível da célula, órgão, organismo, população ou mesmo do próprio ecossistema.

É importante salientar que os compostos farmacêuticos, tais como analgésicos, antibióticos, e medicamentos para patologias cancerígenas, entre outros, têm de ser eficazes, de modo a garantirem e a manterem as suas propriedades químicas para serem eficientes quanto ao propósito terapêutico a que se destinam (Almeida e Weber, 2005). Estes compostos farmacêuticos depois de ingeridos, são submetidos a processos metabólicos no organismo. No entanto, 50% a 90% de um fármaco é excretado pelo ser humano de forma inalterada ou sob a forma de metabolitos (Almeida e Weber, 2005; Jelic *et al.*, 2012). Por conseguinte, estes compostos são sujeitos a eliminações inadequadas, como é o caso das instalações sanitárias, sendo descarregados por via das ETARs no meio hídrico. Vários estudos demonstraram que várias dessas substâncias parecem ser persistentes no meio ambiente e não são completamente removidas nas ETARs (Bila e Dezotti, 2003; Farré *et al.*, 2008; Ferrari *et al.*, 2004; Kim e Aga, 2007). Na Figura 3 encontram-se representados os possíveis trajetos dos fármacos no meio ambiente podendo, eventualmente, acumular-se no solo e no meio aquático.

Os compostos farmacêuticos quando colocados indevidamente em sistemas sanitários podem percorrer dois caminhos. Podem ir para os sistemas de esgotos ou podem-se

infiltrar no solo através de fossas sépticas. Caso estes não sejam eficazmente degradados ou eliminados durante o tratamento de águas residuais, podem atingir o solo, águas superficiais e subterrâneas, podendo mesmo estar presentes na água potável. Por outro lado, os medicamentos usados para fins veterinários são depositados no solo, na maior parte das vezes pela excreção dos animais, sendo aplicados juntamente com fertilizantes agrícolas, contaminando, deste modo, o solo, e podendo eventualmente atingir cursos de água (Kummerer, 2003).

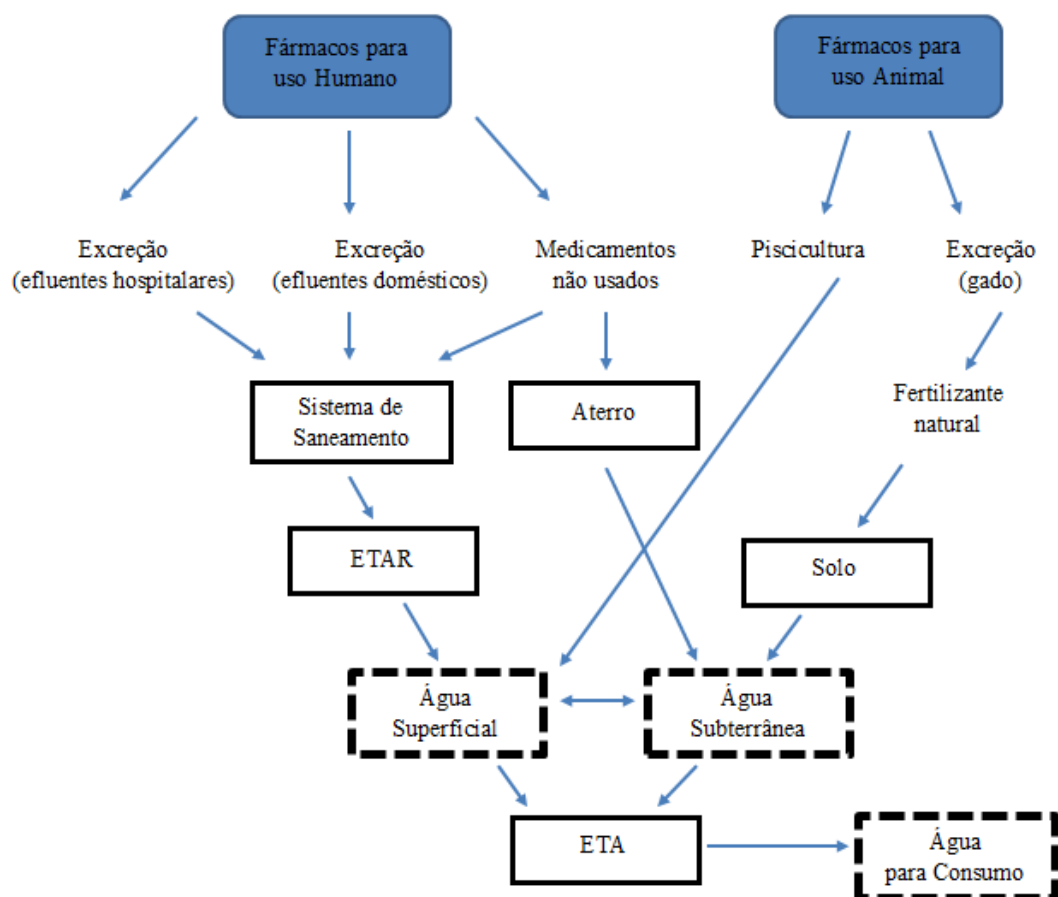


Figura 3 - Possíveis destinos dos fármacos no meio ambiente (Costa e Dordio, s.d.).

Os compostos farmacêuticos podem também ser lançados no meio hídrico sem sofrer qualquer tratamento prévio, através da deposição incorreta ou voluntária de medicamentos que se encontrem fora do prazo de validade ou que não sejam utilizáveis. Estes compostos têm sido encontrados em águas superficiais, águas subterrâneas, águas potáveis e em ETARs (Bila e Dezotti, 2003; Santos *et al.*, 2010), em concentrações da

ordem dos ppb ou ppt (em que 1 ppt equivale a 1 ng/L) (Jones *et al.*, 2004). Quando os compostos farmacêuticos são depositados diretamente nos resíduos comuns exercem uma ação mais prejudicial, uma vez que ainda contêm toda a sua atividade bioquímica (Proença, 2011).

Os compostos farmacêuticos, como os antibióticos e os estrogénios, merecem uma atenção especial, uma vez que são produtos químicos usados massivamente na sociedade moderna (Bound *et al.*, 2006). O uso descontrolado de antibióticos conduz a problemas ambientais, na medida em que estes têm sido amplamente usados tanto na medicina humana como na medicina veterinária, e, nesta última, usados por exemplo, como promotores de crescimento na produção de gado, na produção avícola e na produção suína, sendo intensivamente usados como aditivos na alimentação de peixes na aquacultura, contaminando, por sua vez, o solo e os recursos hídricos. Devido ao seu uso na aquacultura, antibióticos como o cloranfenicol (Figura 4) e a oxitetraciclina (Figura 5) foram detetados em sedimentos de origem marinha (Bila e Dezotti, 2003). Por outro lado, alguns microrganismos, como é o caso das bactérias, desenvolveram resistência aos antibióticos (Bila e Dezotti, 2003; Cooper *et al.*, 2008; Monpelat *et al.*, 2009), podendo tornar, num futuro próximo os antibióticos atualmente usados, ineficazes no tratamento de determinadas doenças (Costa e Dordio, s.d.). Só em 1996 foram usadas cerca de 10.200 toneladas de antibióticos na UE, sendo que 50% desses antibióticos foram usados na medicina veterinária como promotores de crescimento (Kummerer, 2003). Para reduzir o risco de contaminação ambiental por antibióticos é necessário diminuir o seu consumo, especialmente na agricultura, uma vez que por vezes são usados para compensar a falta de higiene existente nos estábulos. Um outro fator a ter em conta é o facto de muitos antimicrobianos serem utilizados sem receita médica e de forma indiscriminada, o que contribui para o aumento da resistência microbiana. Torna-se de especial importância apelar ao uso racional destes antimicrobianos, uma vez que infeções causadas por bactérias resistentes são de tratamento mais difícil e associam-se a uma maior morbi-mortalidade. Nesse sentido, a educação e a consciencialização da população têm assim um papel fundamental para evitar o uso exagerado de germicidas em animais ou por parte dos utentes. O aumento da informação disponível e um maior conhecimento dos medicamentos, através da internet e da publicidade feita pelos órgãos de comunicação social, constituem uma das peças-chave neste processo educacional, assim como também os médicos se devem

preocupar mais com os interesses presentes dos pacientes, tratamento de infeções, assim como com interesses futuros, tais como a redução de resistências adquiridas. Tais factos poderiam ajudar a uma diminuição da resistência adquirida por microrganismos a determinados antibióticos (Caumo *et al.*, 2010; Thiele-Bruhn, 2003; Zimerman, s.d.). Ciente destes problemas, o Governo português atribuiu o estatuto de programa nacional prioritário ao combate às infeções e às resistências aos antibióticos, que, desta forma, passa a integrar a lista das (até agora) oito áreas prioritárias sob a responsabilidade da Direção-Geral de Saúde - DGS. Este programa de Prevenção e Controlo de Infeção e Resistência aos Antimicrobianos tem como objetivos a redução da taxa de infeções associadas aos cuidados de saúde, hospitalares e da comunidade, assim como da taxa de microrganismos com resistência aos antimicrobianos (DGS, 2013a).

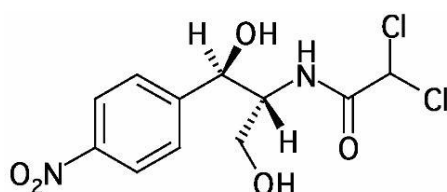


Figura 4 - Fórmula química estrutural do cloranfenicol, um antibiótico (Guimarães *et al.*, 2010).

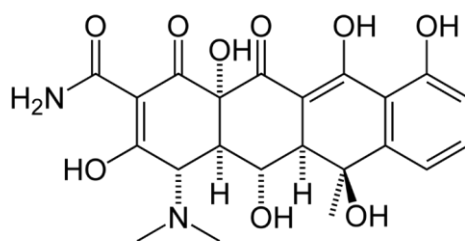


Figura 5 - Fórmula química estrutural da oxitetraciclina, um antibiótico (Júnior, 2010).

O uso de antimicrobianos como promotores de crescimento tem sido progressivamente restringido pela possibilidade de desenvolvimento de resistência microbiana (Allix, 2010; Branco *et al.*, 2011), e passou a ser visto como um fator de risco para a

saúde humana pela presença de resíduos de antimicrobianos na carne, nos ovos e no leite. Assim, a partir de 2006 foi proibido na UE o uso de antibióticos como promotores de crescimento de animais, sendo somente permitido o seu uso para fins curativos. Este facto estimulou pesquisas com o objetivo de se identificar princípios ativos de origem natural para substituir o uso dos antibióticos, mas que não comprometam o desenvolvimento do animal (Caldara *et al.*, 2009). Uma das alternativas ao uso de antimicrobianos como promotores de crescimento são os óleos essenciais de plantas, devido à sua ação antimicrobiana, além de possuírem propriedades antioxidantes, imunomoduladoras, de conservação dos alimentos, estimulação da digestão e um aumento na absorção de nutrientes, uma vez que atuam sobre a flora intestinal dos animais (Branco *et al.*, 2011; Traesel *et al.*, 2011). Num estudo realizado por Traesel *et al.* (2011) foi demonstrado que frangos de corte alimentados com óleos essenciais de orégão (Figura 6), salva (Figura 7), alecrim e extrato de pimenta obtiveram um peso final semelhante a animais a cuja alimentação foi adicionado promotores de crescimento, o que demonstra que a substituição destes por óleos essenciais pode ser uma alternativa viável na avicultura. Num outro estudo realizado por Branco *et al.* (2011), sobre os efeitos dos óleos essenciais como promotores de crescimento em leitões recém-desmamados, obtiveram-se resultados satisfatórios na medida em que se verificou um aumento do peso diário, melhoria no consumo de ração diária e na digestibilidade dos nutrientes, o que sugere que os óleos essenciais podem ser utilizados como alternativa aos agentes antimicrobianos como promotores de crescimento de leitões. No entanto, serão necessários mais estudos para comprovar a eficácia dos óleos essenciais, assim como determinar a melhor relação entre as suas concentrações para maximizar o desempenho dos animais.

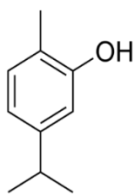


Figura 6 - Fórmula química estrutural do carvacrol, um constituinte do óleo de orégão, e que tem propriedades anti-séticas (Pubchem, 2014).

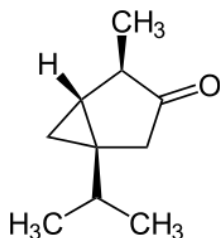


Figura 7 - Fórmula química estrutural da (-)- α -tujona, um dos constituintes do óleo de salva, e que pode ser usado como medicamento para, por exemplo, diminuir as dores (ChemSpider, 2014).

Torna-se ainda necessária uma maior vigilância do consumo de antibióticos por parte da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED), como também da Direção-Geral de Veterinária (DGV), relativamente ao consumo de medicamentos de uso veterinário, por forma a evitar a progressão da resistência aos antibióticos (Costa e Cristino, 2010).

De acordo com o Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças (CEPCD) (*European Centre for Disease Prevention and Control - ECDC*), Portugal é um dos países da Europa que apresenta as taxas mais elevadas de resistência aos antibióticos (INFARMED, 2013). Por este motivo, a resistência aos antibióticos é um problema que nos deve preocupar, pois num futuro próximo poderá haver antibióticos ineficazes quanto a um determinado tipo de doença. É absolutamente imperioso restringir o seu consumo a situações em que realmente são necessários e adequar a sua prescrição, por forma a se conseguir diminuir a taxa de bactérias resistentes.

Relativamente à importância dos estrogénios, tais como a hormona sintética 17 α -etinilestradiol (EE2) (Figura 8) (Bound *et al.*, 2006), esta reside no seu potencial para afetar o metabolismo e comportamento de organismos aquáticos, assim como o sistema reprodutivo destes. Um exemplo de alteração do sistema reprodutivo é o hermafroditismo de peixes machos presentes em rios contaminados através de efluentes de ETARs (Bila e Dezotti, 2003; Bound *et al.*, 2006; Guillemot, 1999; Kostich e Lazorchak, 2008). Por isso, estes poluentes são classificados como desreguladores endócrinos (Costa e Dordio, s.d.). Este fenómeno tem conduzido algumas populações de peixes à sua extinção (Bila e Dezotti, 2003). A maior

preocupação em relação à exposição destes desreguladores, reside no facto de estas substâncias poderem causar efeitos adversos no sistema reprodutivo mesmo em baixas concentrações. Em seres humanos esses efeitos incluem a redução da quantidade de esperma, o aumento da incidência de cancro da mama, de testículo e de próstata e a endometriose. O mais famoso caso sobre os desreguladores endócrinos é o do diclorodifeniltricloroetano (DDT), um pesticida muito utilizado em todo o mundo durante as décadas de 50 e 60. Este pesticida é persistente no meio ambiente e apresenta atividade estrogénica, podendo afetar o sistema reprodutivo de mamíferos e pássaros. Exemplo disso são as anomalias detetadas no sistema reprodutivo de jacarés em vários lagos da Flórida contaminados com DDT (Bila e Dezotti, 2007).

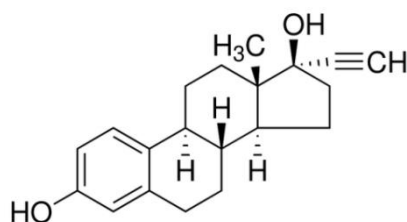


Figura 8 - Fórmula química estrutural do 17 α -etinilestradiol, um estrogénio (Sigmaaldrich, 2014).

A ocorrência de produtos farmacêuticos em águas residuais tratadas foi primeiramente referida nos Estados Unidos da América (EUA) onde o ácido clofíbrico (Figura 9) foi encontrado em concentrações da ordem dos 0,8-2 g/L. Subsequentemente, em 1981 foram detetados produtos farmacêuticos no Reino Unido em rios até concentrações de 1 g/L. Os fármacos ibuprofeno (Figura 10) e naproxeno (Figura 11) foram também identificados em efluentes no Canadá (Fent *et al.*, 2006). Nos últimos anos o conhecimento de produtos farmacêuticos presentes no meio ambiente aumentou em grande escala, devido ao desenvolvimento de técnicas capazes de os identificar (Celiz *et al.*, 2009; Fent *et al.*, 2006). Salientam-se a cromatografia líquida acoplada a espetrometria de massa (LC/MS), e a cromatografia gasosa acoplada a espetrometria de massa (GC/MS). A cromatografia líquida com ionização por *eletrospray* com deteção por espetrometria de massa acoplada a espetrometria de massa (LC-ES/MS/MS), é

considerada como o principal instrumento de análise para a identificação de metabolitos polares (Bila e Dezotti, 2003; Celiz *et al.*, 2009; Ramos da Silva, 2012).

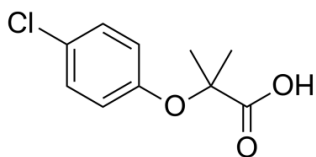


Figura 9 - Fórmula química do ácido clofibríco, medicamento que já foi identificado em águas residuais nos EUA (Chemicalbook 2014a).

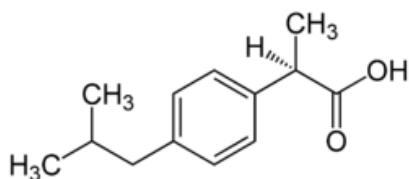


Figura 10 - Fórmula química do ibuprofeno, medicamento que já foi identificado em efluentes no Canadá (EPA, 2014b).

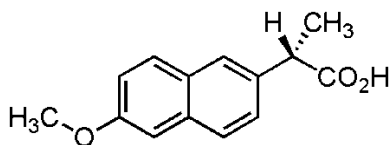


Figura 11 - Fórmula química do naproxeno (ChEBI, 2014a).

Os produtos farmacêuticos de classes terapêuticas diferentes, mais usualmente encontrados no meio ambiente, apresentam-se sumariados na Tabela 1, onde se destacam os analgésicos e anti-inflamatórios, β -bloqueadores, reguladores lipídicos, compostos neuroativos (antiepiléticos, antidepressivos), antineoplásicos e agentes tumorais, hormonas esteroides, e antibióticos, entre outros.

Relativamente aos testes de ecotoxicidade, estes apenas fornecem indicações de efeitos agudos *in vivo* em organismos de diferentes níveis tróficos após exposição a curto-prazo, apresentando raramente efeitos a longo-prazo. A literatura relativamente aos efeitos toxicológicos de fármacos para uso humano debate-se principalmente quanto à toxicidade aguda em testes padronizados, sendo geralmente focada em organismos aquáticos. Em termos de toxicidade aguda, as classes terapêuticas mais tóxicas são os antidepressivos, os antibacterianos e os antipsicóticos (Figura 12). A influência de parâmetros ambientais como o pH sobre a toxicidade ainda não foi muito investigada. No entanto, seria especialmente interessante, uma vez que produtos farmacêuticos ácidos podem induzir diferentes toxicidades dependendo das propriedades físico-químicas dos solos, como pH do solo e quantidade de matéria orgânica (Fent *et al.*, 2006; Regitano e Leal, 2010). Além disso, as chuvas ácidas, se acidificarem os solos ou a água de lagos em questão, também podem influenciar os efeitos dos resíduos de medicamentos (EPA, 2014c).

Os efeitos a longo-prazo são menos estudados. Contudo, é necessário avaliar exposições a longo-prazo para se poder determinar o risco ambiental. Muitas espécies aquáticas estão continuamente expostas por longos períodos de tempo, ou mesmo durante toda a sua vida, a produtos farmacêuticos presentes em águas contaminadas. Por isso, a avaliação de potenciais efeitos crónicos reveste-se de grande importância (Crane *et al.*, 2006; Fent *et al.*, 2006; Santos *et al.*, 2010).

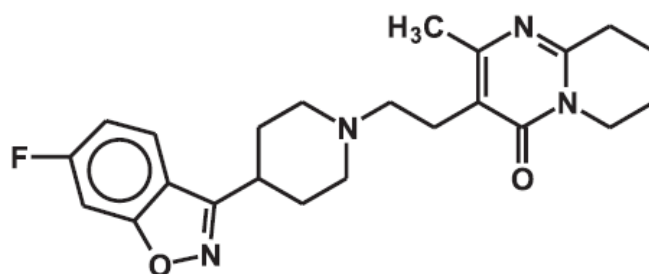


Figura 12 - Fórmula química da risperidona, um medicamento antipsicótico, utilizado para tratar a esquizofrenia (Fraga e Barreiro, 2004).

Tabela 1 - Principais classes terapêuticas encontradas no meio ambiente (Caumo *et al.*, 2010; Celiz *et al.*, 2009; Fent *et al.*, 2006; Kummerer, 2003).

Classes terapêuticas	Substância Ativa	Presença Ambiental
Analgésicos e anti-inflamatórios	Diclofenac	Rios (12 ng/L)
	Acetaminofeno (Paracetamol) (Figura 13)	Amostras de água a partir de cursos de água (10 g/L)
	Ibuprofeno (AINE) e seus metabolitos	Amostras de águas residuais Água do mar (0,1-20 g/L)
β -bloqueadores	Propranolol	Águas residuais (0,59 g/L) Águas superficiais
	Bisoprolol	Águas residuais (2,9 g/L) Águas superficiais
	Metoprolol	Águas residuais (2,2 g/L) Águas superficiais
Reguladores lipídicos	Ácido clofíbrico (fármaco encontrado maioritariamente)	Numerosas efluentes de ETARs Águas superficiais Água do mar Águas subterrâneas (4 g/L) Água potável (0,07-0,27 g/L)
Compostos neuroativos (antiepiléticos, antidepressivos)	Carbamazepina (Figura 14)	Efluentes de águas residuais (800 ng/L) Águas superficiais (20 ng/L)
	Fluoxetina (Figura 15)	Amostras de água de efluentes de ETARs (0,012 μ g/L)
Antineoplásicos e agentes tumorais	Ifosfamida Ciclofosfamida	Efluentes hospitalares, na ordem dos 4,5 g/L
Hormonas Esteroides	Hormona sintética α -etinilestradiol (EE2) Mestranol	Águas residuais Águas superficiais
Antibióticos	Ampicilina	Efluentes hospitalares (20-80 μ g/L) Rios Esgotos domésticos e hospitalares Águas superficiais Oceanos
Outros	Metformina	Cursos de água
	Ranitidina	Cursos de água (0,01 g/L)

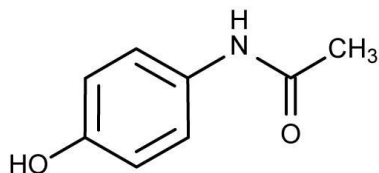


Figura 13 - Fórmula química estrutural do acetaminofeno, um analgésico também conhecido como paracetamol (ChEBI, 2014b).

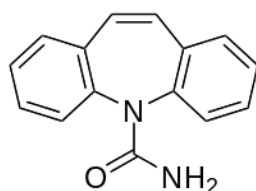


Figura 14 - Fórmula química estrutural da carbamazepina, um medicamento antiepilético (Drugfuture, 2014).

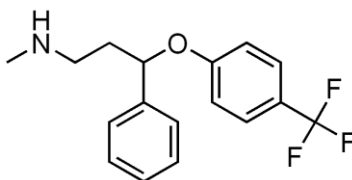


Figura 15 - Fórmula química estrutural da fluoxetina, um medicamento antidepressivo (Chemicalbook, 2014b).

2.1.1. Relação entre os Fármacos nos Meios Terrestre e Aquático e a Saúde Pública

É com bastante frequência que os solos são contaminados com resíduos de medicamentos. No entanto, existe uma falta de conhecimento considerável sobre a sua deposição e o seu destino no solo, embora as investigações tenham aumentado nos últimos anos (Celiz *et al.*, 2009; Grossberger *et al.*, 2014; Mrozik e Stefanska, 2014; Regitano e Leal, 2010; Thiele-Bruhn, 2003). Num estudo desenvolvido por Migliore *et al.* (2000), foram avaliados os efeitos do antibiótico sulfonamida na contaminação de um ambiente terrestre com três espécies de plantas. Verificaram-se alterações no crescimento das plantas e bioacumulação nas mesmas. A bioacumulação

nas plantas assume um papel relevante para o conhecimento dos seus impactes ambientais, na medida em que existe a possibilidade de desenvolvimento de estirpes resistentes, modificações da população microbiana dos solos, inibição dos mecanismos naturais de descontaminação (Billa e Dezotti, 2003; Pinto, 2011), bem como o risco de contaminação através da cadeia alimentar (Thiele-Bruhn, 2003).

Relativamente ao ambiente terrestre, os resíduos de medicamentos presentes no solo resultam quase na maior parte da utilização de fertilizantes contaminados com resíduos de medicamentos. A partir do ambiente terrestre, os resíduos de medicamentos podem ser transportados para águas superficiais e subterrâneas (Bila e Dezotti, 2003; Nikolaou *et al.*, 2007). Assim, no que diz respeito ao ambiente aquático, a primeira descoberta de resíduos farmacêuticos foi relatada nos anos 70 do século passado (Brain *et al.*, 2008). Estudos realizados na Áustria, Brasil, Canadá, Croácia, Alemanha, Grécia, Itália, Espanha, Suíça, Holanda, Reino Unido e EUA, demonstraram a presença em ambientes aquáticos de mais de oitenta compostos farmacêuticos, entre os quais, antibióticos (Figura 16), analgésicos, anticonvulsivantes, β -bloqueadores e reguladores lipídicos. A presença destes compostos no meio aquático já foi estabelecida há mais de quarenta anos, e mesmo em pequenas concentrações podem causar efeitos nefastos à vida aquática, como já salientado anteriormente (Bila e Dezotti, 2003; Bound e Voulvoulis, 2004; Celiz *et al.*, 2009; Christen *et al.*, 2010; Fent *et al.*, 2006; Heberer, 2002).

Muitos fármacos aplicados em medicina humana são eliminados do corpo humano através das fezes e da urina, sob a forma inalterada ou sob a forma de metabolitos, como já foi referido anteriormente (Heberer, 2002). É o caso, por exemplo, do β -bloqueador nadolol (Figura 17), que não é metabolizado no organismo, sendo excretado sem sofrer alteração, e do antibiótico amoxicilina, do qual 80-90% é excretado pelo corpo humano sob a forma inalterada (Bound e Voulvoulis, 2004). Caso os fármacos não sejam removidos eficazmente através das ETARs, eles podem atingir os recursos hídricos, contaminando assim o ambiente aquático e colocando em perigo os demais organismos existentes (Bila e Dezotti, 2003; Brain *et al.*, 2008; Jelic *et al.*, 2012; Togunde *et al.*, 2012).

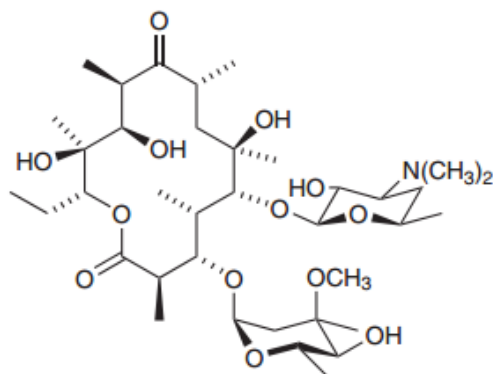


Figura 16 - Fórmula química da eritromicina, um antibiótico utilizado, por exemplo, para infeções da pele (Júnior, 2010).

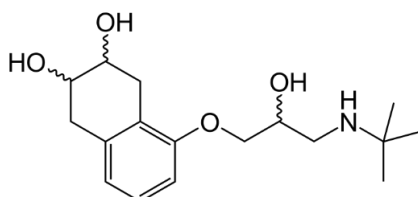


Figura 17 - Fórmula química do nadolol, um β -bloqueador (Cass *et al.*, 1997).

As ETARs são a via de entrada mais importante de medicamentos de uso humano nos meios hídricos (Costa e Dordio, s.d.). Os medicamentos podem ser provenientes de hospitais, de habitações e de indústrias. Por outro lado, a contaminação provocada pelos medicamentos de uso veterinário ocorre de uma forma mais direta do que a contaminação provocada pelos medicamentos de uso humano (Christensen, 1998), sendo geralmente mais problemática. Com efeito, sabe-se que os resíduos pecuários são muitas vezes utilizados como fertilizantes agrícolas sem passar por qualquer tratamento prévio, contaminando deste modo o solo e possíveis cursos de água. Os medicamentos veterinários podem também ser utilizados na aquacultura como promotores de crescimento (Costa e Dordio, s.d.; Enick e Moore, 2007), sendo lançados diretamente em águas superficiais, e contribuindo para a contaminação destas (Nikolaou *et al.*, 2007).

A literatura científica sobre a presença de resíduos de produtos farmacêuticos em ambientes aquáticos tem aumentado consideravelmente (Clevers, 2003;

Daughton e Ternes, 1999; Ginebreda *et al.*, 2010; Jones *et al.*, 2002; Togunde *et al.*, 2012). Tal facto levou a que fosse possível identificar as principais classes de fármacos detetadas em rios e respetivas concentrações (Cleuvers, 2003), as quais se apresentam na Tabela 2 a seguir.

Tabela 2 - Exemplos de classes de fármacos detetadas em rios (Cleuvers, 2003).

Classe Terapêutica	Concentrações até
β-bloqueador (metoprolol)	1,54 mg/L
Analgésicos e anti-inflamatórios (diclofenac)	1,2 mg/L
Hormonas esteroides (17 β-estradiol)	0,013 mg/L
Antibióticos (eritromicina)	1,7 mg/L
Reguladores lipídicos (ácido clofibrico)	0,2 mg/L
Anti-epiléticos (carbamazepina)	2,1 mg/L

A presença destes compostos no meio aquático pode afetar adversamente o sistema reprodutivo dos organismos aquáticos através da redução da fecundidade, assim como através da feminização de peixes machos (Bila e Dezotti, 2003). Os peixes demonstraram ser sensíveis à hormona metiltestosterona (Figura 18) e aos β -bloqueadores atenolol e metoprolol. No caso dos vertebrados aquáticos, estes demonstraram ser altamente sensíveis à exposição de hormonas esteroides (estrogénio). Em contraste, a alga *Cyanobacteria* apresentou sensibilidade a muitos antimicrobianos, revelando que os valores de Concentração Efetiva 50 - CE₅₀ (*Effective Concentration* - EC₅₀) para a amoxicilina (Figura 19), benzilpenicilina, espiramicina, tetraciclina e tiamulina são inferiores a 100 mg/L (Boxall *et al.*, 2003). A expressão “Concentração Efetiva 50” refere-se à concentração de um medicamento que induz uma resposta com uma intensidade situada a meio entre o nível de base e o do máximo depois de um tempo de exposição especificado. Além disso, alguns fármacos pouco solúveis têm a capacidade de se bioacumular possibilitando assim a exposição a organismos de níveis tróficos superiores através da cadeia alimentar

(Crane *et al.*, 2006). Por sua vez, a exposição à fluoxetina pode afetar organismos pelágicos e organismos bentônicos (Brooks *et al.*, 2003). Algumas espécies de algas demonstraram ser sensíveis a várias classes terapêuticas, como é o caso dos antibióticos (fluoroquinolonas), do agente microbiano (sulfonamida), dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), assim como dos β -bloqueadores e estrogênios (Crane *et al.*, 2006).

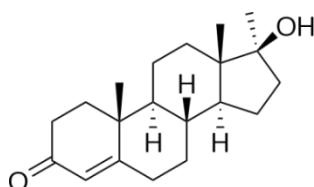


Figura 18 - Fórmula química estrutural da metiltestosterona, usada para tratar homens com deficiência em testosterona (Chemicalbook, 2014c).

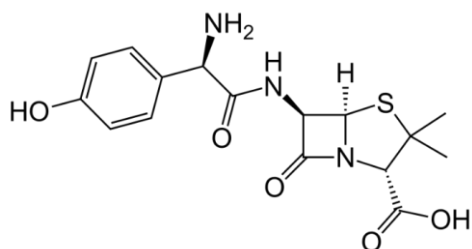


Figura 19 - Fórmula química estrutural da amoxicilina, um antibiótico (Chemicalbook, 2014d).

Laak *et al.* (2006) estimaram que mais de 70% das 5.000 toneladas de medicamentos de uso veterinário usadas na UE são agentes antimicrobianos. Para Boxall *et al.* (2003), a seguir aos agentes antimicrobianos, os medicamentos veterinários com mais uso são os promotores de crescimento, anti-helmínticos, antifúngicos e anti-inflamatórios. Antisséticos, esteroides, diuréticos, medicamentos que atuam sobre o sistema

cardiovascular, respiratório e imunológico, também são potencialmente importantes devido ao seu uso extensivo.

A Figura 20 apresenta as formas de introdução de medicamentos veterinários no meio ambiente (Boxall *et al.*, 2003; Boxall, 2004).

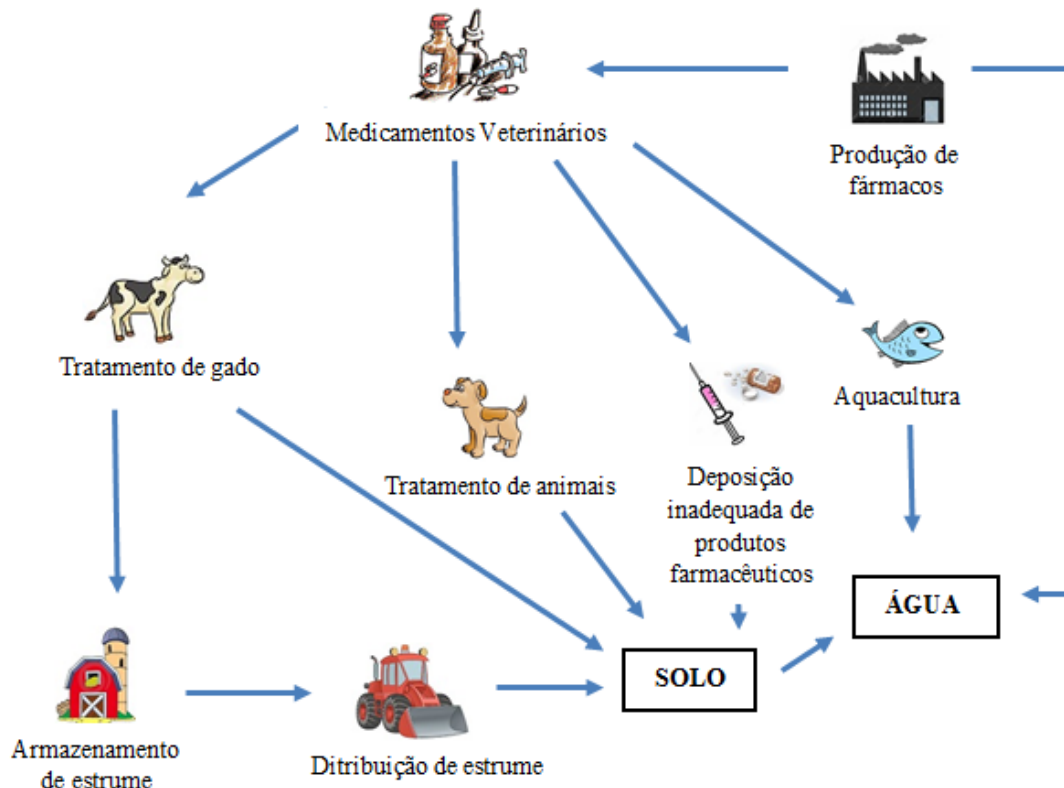


Figura 20 - Vias de contaminação do meio ambiente por resíduos de medicamentos veterinários (Boxall *et al.*, 2003).

Os resíduos de medicamentos nem sempre são eliminados nos processos de tratamento de água para consumo. Um exemplo é a ozonização, que é o processo mais eficiente para a desinfeção da água (Jones *et al.*, 2005). Este processo consiste na destruição das bactérias e microrganismos através de uma infusão de ozono (NTMWD, 2013). Os resíduos de medicamentos podem assim estar presentes na água potável, o que pode originar um problema grave para a saúde pública (Jones *et al.*, 2005). De acordo com Jones *et al.* (2004), os medicamentos para uso humano foram ocasionalmente detetados na água potável em concentrações na ordem dos ng/L. O padrão de potabilidade

(5 µg/L) para o benzeno, por exemplo, foi estimado de forma a que se espere no máximo o acréscimo de um caso de cancro em 10^5 indivíduos, se a população beber água com essa concentração de benzeno para toda a vida. Se a população consumir água com 10 µg/L, o risco esperado seria 2 casos de cancro em 10^5 indivíduos. Ou seja, se analisarmos 10^3 indivíduos não se espera observar um aumento da incidência de cancro nesse grupo de pessoas. Conclui-se, assim, que consumir água que não atenda aos critérios de potabilidade não implica, necessariamente, incidência de doença ou agravo à saúde da população abastecida (ABES, 2012). Os medicamentos para uso veterinário também podem atingir os cursos de água através de processos de lixiviação de ambientes agropecuários. Contudo, apenas o antibiótico tilosina (Figura 21), frequentemente usado como promotor de crescimento, foi detetado na água potável (Jones *et al.*, 2004; Jones *et al.*, 2005).

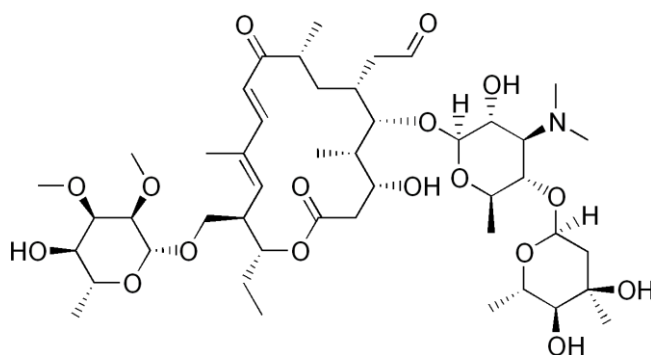


Figura 21 - Fórmula química estrutural da tilosina, um antibiótico usado para promover o crescimento de animais (Chemicalbook, 2014e).

A presença de resíduos de medicamentos na água potável não originará, muito provavelmente, nenhuma consequência em adultos saudáveis. Contudo, em jovens ou idosos, que apresentem uma capacidade reduzida para eliminar as toxinas do corpo, os efeitos secundários poderão ser mais pronunciados (Jones *et al.*, 2004). Os dados sobre as concentrações de produtos farmacêuticos na água potável encontram-se disponíveis para alguns países desenvolvidos. No entanto, para países em desenvolvimento a informação é escassa. Até à data ainda não foram avaliados os riscos para a saúde pública da presença de resíduos de medicamentos na água potável (Leung *et al.*, 2013).

A análise da água da Baía de S. Francisco em relação à ocorrência de medicamentos revelou que, por exemplo, o acetaminofeno ocorria num efluente não tratado com uma concentração de 60.000 ng/L, no efluente tratado já era <500 ng/L, na baía era <300 ng/L, o que compara com um limiar de ecotoxicidade >9.200 ng/L. Outro exemplo, a fluoxetina (um antidepressivo), ocorria no efluente não tratado com uma concentração de 20 ng/L, o resultado da análise do efluente tratado foi 30 ng/L, na baía era <20 ng/L, e o limiar de ecotoxicidade é >36.000 ng/L. A comparação das concentrações no ambiente com os limiares de ecotoxicidade para estes dois medicamentos podiam deixar-nos, por enquanto, descansados. No entanto, se os medicamentos não são degradados no meio ambiente a tendência é para a sua concentração aumentar, além de que, se estes dois exemplos se referem a concentrações na água ambiente muito menores que o limiar de toxicidade, outros foram revelados pelo mesmo estudo em que isso não acontece. É o caso do sulfametoxazol (um antibiótico) (Figura 22): influente, 1.000 ng/L, efluente, 70 ng/L, baía, 200 ng/L, e limiar de ecotoxicidade, >27 ng/L (Levy e Berkeley, 2010).

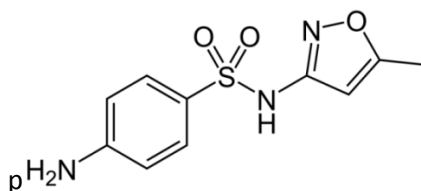


Figura 22 - Fórmula química do sulfametoxazol, um antibiótico (Guimarães *et al.*, 2010).

2.1.2. Avaliação dos Riscos Ambientais

É necessário avaliar os riscos associados à presença de resíduos de medicamentos no meio ambiente. Assim, a partir de 1995 tornou-se importante, aquando do registo de um novo medicamento, demonstrar que este não apresenta impactes sobre o meio ambiente, através da avaliação de riscos ambientais, da farmacologia, do perfil farmacocinético e do perfil toxicológico. Os dados toxicológicos servem de base para estimar possíveis efeitos adversos nos seres humanos (Christen *et al.*, 2010). De acordo com a

Diretiva n.º 93/67/CEE, de 20 de julho, para a notificação de uma nova substância deve-se proceder a uma avaliação dos riscos que esta possa representar para o meio ambiente e para a saúde humana. Para interpretar os dados de ecotoxicidade, Hernando *et al.* (2006), classificaram os fármacos de acordo com as EC_{50} associando-os a diferentes classes de risco. Uma outra definição para a EC_{50} , ou, dito por outras palavras, é que a EC_{50} corresponde à concentração do agente tóxico que inibe a atividade a 50% dos organismos-teste, após um determinado tempo de exposição (Magalhães e Filho, 2008). Assim, para uma $EC_{50} < 1$ mg/L, Hernando *et al.* (2006) classificaram os fármacos de “muito tóxicos para os organismos aquáticos”; com uma EC_{50} entre 1 e 10 mg/L foram classificados de “tóxicos”; e com uma EC_{50} de 10-100 mg/L classificaram os fármacos de “nocivos para os organismos aquáticos”, sendo que fármacos com uma $EC_{50} > 100$ mg/L não seriam classificados, porque se entendeu que não representavam efeitos tóxicos para determinados grupos taxonómicos, tais como algas, invertebrados e peixes.

Os produtos farmacêuticos presentes no meio terrestre e aquático têm vindo a ser regulamentados nos EUA desde 1977 através da *Food and Drug Administration* (FDA), a agência norte-americana para a regulamentação dos produtos alimentares e dos produtos farmacêuticos (Jones *et al.*, 2004). Na UE a avaliação de potenciais riscos ambientais é efetuada sob ação da Agência Europeia de Medicamentos - AEM (*European Medicines Agency* - EMA) e divide-se em duas fases (Bound e Voulvoulis, 2004; Laenge *et al.*, 2006; Martins de Paiva, 2009), como se pode observar na Figura 23. Assim, numa primeira fase estima-se a exposição do meio ambiente a um determinado medicamento, independentemente da sua via de administração, metabolismo, forma farmacêutica e excreção (Laenge *et al.*, 2006; Pinto, 2011). Dependendo da concentração do metabolito, a avaliação do risco pode prosseguir para uma fase 2, caso a sua concentração seja superior a 10% (Celiz *et al.*, 2009), ou pode ser dada por terminada. Numa fase 2 avaliar-se-ão os efeitos ambientais do fármaco, bem como o seu destino, assim, como dos seus respetivos metabolitos (Christen *et al.*, 2010).

Na primeira fase de avaliação, o cálculo da concentração ambiental prevista (do inglês *Predicted Environmental Concentration* - PEC) (Pinto, 2011), diz respeito ao meio aquático, nomeadamente ao nível das águas superficiais. Desta forma, assume-se que a

quantidade de medicamentos usada por ano, se distribui uniformemente por toda a respetiva área geográfica e por todo o ano, e não existe biodegradação ou retenção de medicamentos nas ETARs. O principal ponto para introdução de fármacos para as águas superficiais ocorre através de águas residuais (Martins de Paiva, 2009).

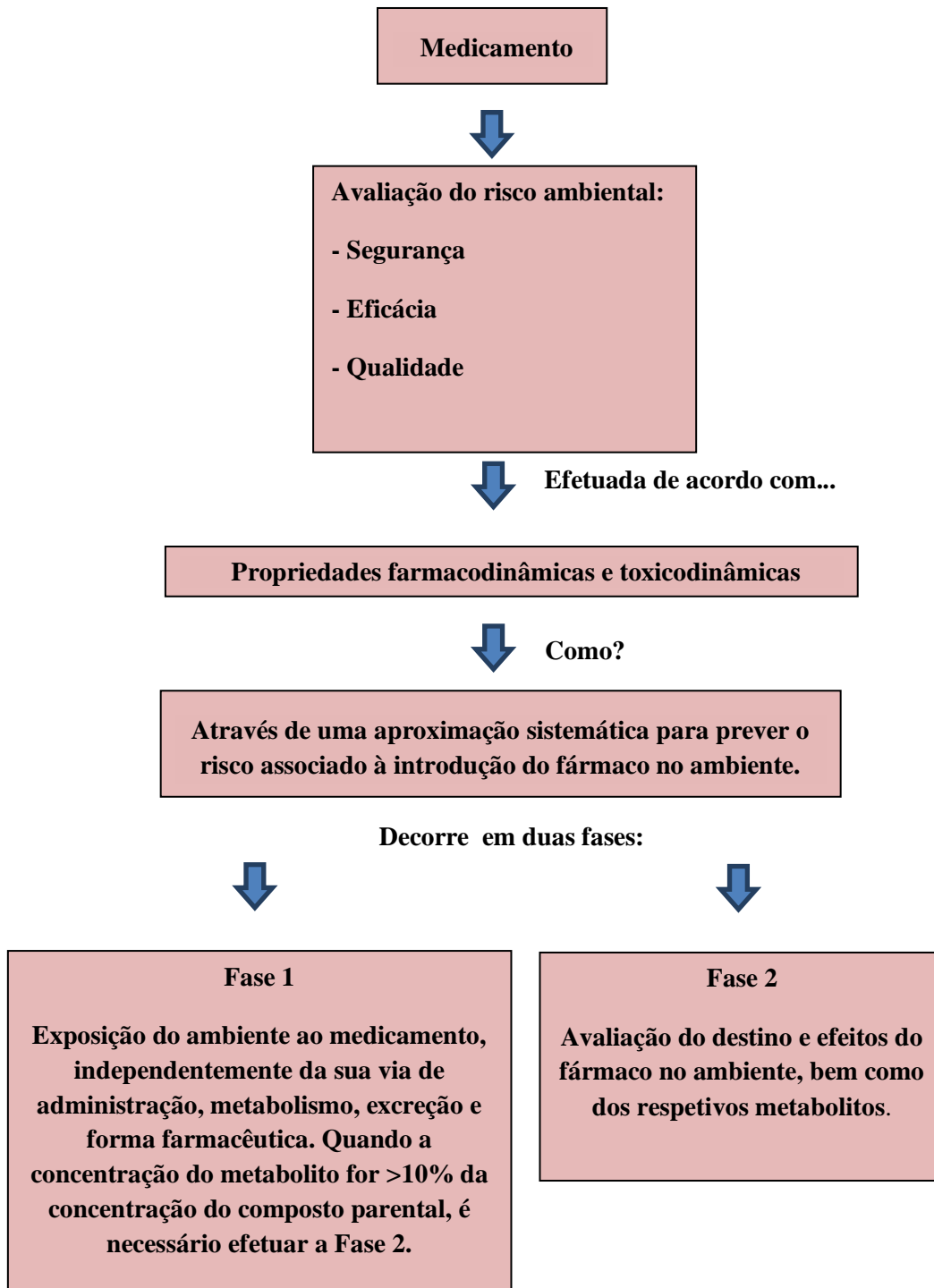


Figura 23 - Esquema de avaliação do risco ambiental dos fármacos e seus metabolitos (Pinto, 2011).

Conforme descrito na EMA, para uma primeira avaliação do risco ambiental é necessário estimar a PEC, que se traduz numa avaliação da exposição de uma substância química no ambiente e pode ser estimada por modelação matemática ou com base em concentrações medidas no meio ambiente (Martins de Paiva, 2009). Se o valor da PEC para um medicamento ou qualquer dos seus metabolitos ativos for inferior a 0,01 µg/L, não é necessário prosseguir com a monitorização e avaliação do risco a menos que haja indícios de que mesmo a baixas concentrações determinado medicamento pode apresentar risco para o meio ambiente. Se o valor para a PEC for superior a 0,01 µg/L é necessário efetuar o cálculo da Concentração Prevista de Não-Efeito (*Predicted No-Effect Concentration* - PNEC), apresentando-se sob a forma de uma razão PEC/PNEC (Jones *et al.*, 2004). A PNEC define-se como sendo a concentração abaixo da qual a exposição a uma determinada substância não causa efeitos adversos. A determinação da PNEC pode ser realizada recorrendo a cálculo estatístico, desde que a quantidade de informação disponível seja representativa, mas normalmente a base de cálculo da PNEC baseia-se na Concentração de Efeito Não-Observado - CENO (*No Observed Effect Concentration* - NOEC) (Carlsson *et al.*, 2006; Murray-Smith, 2011).

Adicionalmente, de acordo com as diretrizes estabelecidas pela Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE), se a razão entre PEC/PNEC for <1 , então $PEC < PNEC$, e nenhum risco é previsível e não será necessário efetuar mais nenhum teste; caso essa razão seja >1 , então $PEC > PNEC$, e será necessário realizar testes ecotoxicológicos adicionais (Bound e Voulvoulis, 2004; Ferrari *et al.*, 2004; Jones *et al.*, 2004; Kim e Aga, 2007; Murray-Smith, 2011). A razão PEC/PNEC pode ser calculada para qualquer ambiente de interesse (solo, água, sedimentos), de forma a fornecer os dados disponíveis para determinar a PEC e a PNEC nestes ambientes (Murray-Smith, 2001).

Compostos como, por exemplo, vitaminas (Figura 24), aminoácidos, eletrólitos, proteínas, hidratos de carbono, bem como produtos medicinais e vacinas, dada a sua natureza, não representam um risco significativo para o meio ambiente e, por isso, não estão sujeitos a uma avaliação de risco ambiental de fase 2 (Pinto, 2011).

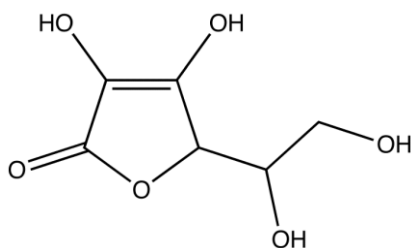


Figura 24 - Fórmula química estrutural do ácido ascórbico, ou vitamina C (Torralles *et al.*, 2008).

2.2. Medidas para a Eliminação de Resíduos de Medicamentos

A presença de resíduos de medicamentos no meio aquático e terrestre, resulta em grande parte das descargas das ETARs, assim como da utilização da excreção animal como fertilizante agrícola, como já foi mencionado anteriormente (Celiz *et al.*, 2009; Farré *et al.*, 2008).

Uma ampla variedade de resíduos de medicamentos, como antibióticos, reguladores lipídicos, anti-inflamatórios, β -bloqueadores e contraceptivos têm sido encontrados em efluentes de ETARs. As concentrações encontradas mais elevadas de resíduos de medicamentos referem-se a reguladores lipídicos, com concentrações que variam entre 110 e 2,352 ng/L, pois estes medicamentos, responsáveis por baixar os níveis de colesterol no sangue, são uma das classes terapêuticas mais prescritas (Hernando *et al.*, 2006).

Conforme já foi referido anteriormente, a presença de resíduos de medicamentos no meio ambiente constitui um problema sério, devido aos efeitos tóxicos que estes podem causar, mesmo se presentes em baixas concentrações (Oller *et al.*, 2011). Assim, é importante proceder à sua remoção do meio aquoso e dos solos, através dos métodos atuais de remoção descritos de seguida.

2.2.1. Eliminação de Resíduos de Medicamentos em Meio Aquático

A remoção dos resíduos de medicamentos presentes nas ETARs é influenciada pela natureza físico-química dos compostos farmacêuticos (Boxall, 2004; Fent *et al.*, 2006; Jelic *et al.*, 2012) e do tempo de retenção hidráulica (Fent *et al.*, 2006), sendo que tempos de retenção hidráulica mais elevados demonstraram uma maior eficiência na remoção desses resíduos. Este facto comprova que as características técnicas das ETARs são um fator importante na remoção desses poluentes (Pinto, 2011). Por sua vez, as condições climáticas (Boxall, 2004), tais como, a temperatura média e intensidade e duração da radiação solar, também afetam a taxa de remoção de produtos farmacêuticos nas ETARs (Fent *et al.*, 2006; Jelic *et al.*, 2012). A exposição à luz solar provoca um aumento da taxa de fotodegradação desses compostos. Além disso, durante o período de inverno, a eliminação dos mesmos nas ETARs diminui como consequência da redução da temperatura (Pinto, 2011). As taxas de fotodegradação dependem das características físico-químicas dos compostos, da intensidade da radiação solar e da estação do ano (Fent *et al.*, 2006). A fotodegradação diminui com o aumento da profundidade da água e com a turbidez da mesma, dada a reduzida exposição à luz caso a radiação não atinja diretamente a água onde os produtos farmacêuticos se encontram dissolvidos (Thiele-Bruhn, 2003).

Estudos sobre a remoção de fármacos em ETARs demonstraram que a taxa de eliminação da carbamazepina, um antiepilético, era de 7-8%; para o ácido acetilsalicílico (Figura 25), um analgésico, era de 81%; para o propranolol, um β -bloqueador, era de 96%; e para o ácido salicílico, um anti-inflamatório, a taxa de remoção era de 99% (Fent *et al.*, 2006; Jelic *et al.*, 2012).

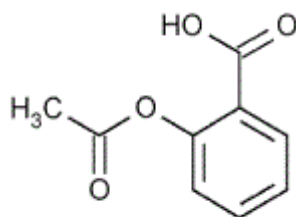


Figura 25 - Fórmula química estrutural do ácido acetilsalicílico, o princípio ativo da Aspirina, um analgésico leve (Aguiar *et al.*, 2009).

Os produtos farmacêuticos podem ser degradados tanto por processos abióticos como por processos bióticos. Estes processos causam uma redução da eficiência do medicamento. Contudo, os metabolitos obtidos dos processos de degradação podem apresentar uma toxicidade semelhante ao composto parental (Boxall, 2004). Dentro dos processos abióticos para a remoção de resíduos de medicamentos, a fotólise desempenha um papel muito importante nas águas superficiais ou residuais, contribuindo positivamente para a remoção dos resíduos nos tratamentos de águas residuais (Fent *et al.*, 2006; Nikolaou *et al.*, 2007). A fotólise tem demonstrado ser o processo principal para a remoção do diclofenac presente em águas superficiais (Fent *et al.*, 2006). Enquanto que a fotólise direta é causada pela absorção direta da luz solar, a fotólise indireta envolve fotossensibilizadores naturais, como é o caso do ião nitrato e dos ácidos húmicos (Nikolaou *et al.*, 2007).

Como os compostos farmacêuticos são geralmente resistentes à hidrólise, a extensão desta reação pode não ser muito significativa para a remoção de compostos ambientalmente relevantes. Uma das vias mais importantes para a remoção de resíduos de medicamentos aplicada nas ETARs é a adsorção, a qual depende da quantidade de espécies neutras e iónicas presentes, assim como das características do composto que vai ser degradado. No entanto, a adsorção pode afetar a dispersão e biodisponibilidade dos medicamentos no ambiente, assim como a sua eliminação durante o tratamento de águas residuais. As tetraciclina são um grupo de antibióticos que têm a capacidade de formar complexos ou de se ligar a partículas, o que pode conduzir não só a uma reduzida detetabilidade dos antibióticos, como também à perda da sua atividade antibacteriana, não significando necessariamente degradação biológica ou fitoquímica. Tal facto torna necessário o uso de mais antibióticos, por exemplo, na aquacultura.

É importante salientar que os compostos farmacêuticos que prejudicam o ambiente podem também sofrer reações diferentes, podendo ser parcial ou totalmente transformados e/ou degradados. Por vezes a degradação total não ocorre, sendo o processo interrompido antes da mineralização estar concluída. Os produtos resultantes da biotransformação podem apresentar mais estabilidade do que os compostos parentais. Contudo, apresentam maior tendência para se acumular em relação ao composto parental, variando em geral o seu grau de toxicidade (Celiz *et al.*, 2009;

Kummerer, 2009; Thiele-Bruhn, 2003). A importância da fotodegradação já foi referida anteriormente.

Relativamente aos processos bióticos, estes são mais frequentemente utilizados, uma vez que permitem alcançar taxas elevadas de remoção de matéria orgânica. As bactérias são responsáveis pelos processos de biodegradação numa ETAR, uma vez que são microrganismos de elevada capacidade para degradar compostos orgânicos (Kummerer, 2009; Pinto, 2011).

2.2.2. Eliminação de Resíduos de Medicamentos em Meio Terrestre

Tal como se verifica para os processos de remoção de resíduos de medicamentos em ambiente aquático, a eliminação destes resíduos no solo também pode ser realizada por processos abióticos e bióticos.

No que diz respeito aos processos abióticos, a adsorção tem influência sobre a disseminação e biodisponibilidade dos medicamentos no meio ambiente, assim como na sua remoção nas ETARs (Kummerer, 2009). À semelhança do que se verifica com as tetraciclina em ambiente aquático, como já foi referido anteriormente, as tetraciclina também têm a capacidade de formar complexos ou de se ligar a partículas em ambiente terrestre. Quanto à fotodegradação, este processo não tem efeito significativo na concentração de antibióticos presentes no solo, pois a luz não penetra para baixo da sua superfície (Thiele-Bruhn, 2003).

O método biótico de eleição para a eliminação de resíduos de medicamentos nos solos é a fitodepuração. Este processo implica a plantação de diversas plantas de baixo custo por forma a captarem compostos contaminantes através das raízes, durante um pequeno período de tempo (Pinto, 2011). Isto porque as plantas podem absorver e acumular os compostos contaminantes, como por exemplo os antibióticos. No entanto, esta remoção dos poluentes do solo pode resultar em efeitos fitotóxicos (Brain *et al.*, 2008; Migliore *et al.*, 2010). Efeitos sobre o crescimento das plantas foram demonstrados em algumas espécies de plantas expostas a determinados antibióticos. Estes efeitos podem ser consequência da toxicidade, a qual afeta o normal desenvolvimento e crescimento da planta (Migliore *et al.*, 2010; Thiele-Bruhn, 2003).

À semelhança do que se verifica com as bactérias para a degradação de compostos orgânicos em ambiente aquoso, os fungos são microrganismos importantes para a biodegradação de compostos existentes ao nível do solo (Kummerer, 2009).

2.2.3. Outros Métodos para a Eliminação de Resíduos de Medicamentos

A VALORMED, sociedade sem fins lucrativos, foi criada em 1999 tendo sido licenciada em fevereiro de 2000 pelos Ministérios do Ambiente e da Economia como sociedade gestora do Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos (SIGREM), sendo tutelada pela Agência Portuguesa do Ambiente (APA). Resultou da colaboração entre a Indústria Farmacêutica, Distribuidores e Farmácias em face da sua consciencialização para a especificidade do medicamento enquanto resíduo (Ramos da Silva, 2012; VALORMED, 2014).

A entrega de medicamentos fora de validade ou sem utilização, assim como das suas respetivas embalagens nas farmácias, contribui para uma redução de resíduos de medicamentos no meio ambiente. Nas farmácias estes resíduos são colocados em contentores específicos fornecidos pela VALORMED aos armazenistas que os fornecem às farmácias. Estes contentores são fechados de forma irreversível ainda antes de sair da farmácia, de forma a garantir a sua inviolabilidade até ao destino final. Posteriormente, as empresas de distribuição recolhem os contentores nas farmácias e fazem o seu armazenamento. No Centro de Triagem, os resíduos são separados e classificados, de acordo com a Figura 26. Para tal recorre-se (Ramos da Silva, 2012; VALORMED, 2013) à:

- Reciclagem dos materiais de embalagem: caixas, *blisters*, bulas;
- Valorização energética de medicamentos não perigosos;
- Incineração de medicamentos perigosos, de forma segura e que respeite o ambiente.

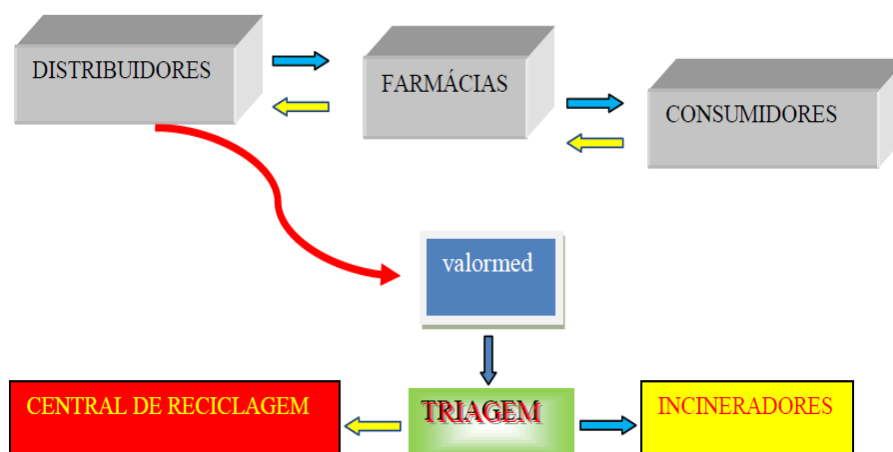


Figura 26 - Funcionamento do Sistema de Recolha e Tratamento de embalagens e resíduos de medicamentos (Martins de Paiva, 2009).

A VALORMED, como SIGREM, promove frequentemente ações de informação, com o objetivo de sensibilizar as pessoas para uma correta reciclagem de embalagens vazias e medicamentos fora de uso. Um exemplo de uma campanha para promover a entrega dos medicamentos sem utilidade nas farmácias, não os depositando no lixo doméstico, é a campanha “EU RECICLO”, promovida pela empresa VALORMED (VALORMED, 2013). A Figura 27 apresenta um exemplo de folheto de uma dessas campanhas, sendo possível verificar que se apela à sensibilização das pessoas para uma correta reciclagem dos resíduos de medicamentos e das suas embalagens.

Na verdade, estas campanhas revestem-se de extrema importância, uma vez que têm como objetivo relembrar e motivar os utentes para a recolha de medicamentos e suas embalagens, ao invés de serem depositadas nos contentores de resíduos sólidos urbanos (RSU).

ENTREGUE AS EMBALAGENS VAZIAS E OS MEDICAMENTOS FORA DE USO NA FARMÁCIA.

reciclar só lhe fica bem.

saber mais sobre a Valormed só lhe fica bem.

A **Valormed** foi criada por um grupo de Associações do setor farmacêutico - Indústria, Distribuição e Farmácias - que, conscientes das especiais características do medicamento, decidiram criar um sistema que dá uma solução ambiental às embalagens e medicamentos fora de uso que as pessoas possam ter em suas casas. **Se já não os usa ou estão fora de prazo, entregue os medicamentos na sua farmácia. Não se esqueça: deve entregar tudo, mesmo as embalagens vazias.**

Sabia que todos os anos milhares de crianças são vítimas de intoxicação com medicamentos? Evite o acesso das crianças aos medicamentos.

A **Valormed** faz a recolha das embalagens vazias e dos medicamentos fora de uso e trata-os da seguinte forma:

- 1º Separa os medicamentos das embalagens - caixas, blisters, bulas, ampolas, bisnagas e frascos.
- 2º As embalagens são encaminhadas para a reciclagem.
- 3º Os medicamentos fora de uso são incinerados de forma segura e respeitando o ambiente.

assim, reduzimos o impacto sobre o ambiente. uma ideia que vai querer usar todos os dias.

			
RECICLAR Caixas	RECICLAR Frascos	RECICLAR Blisters	INCINERAR Restos de medicamentos

NÃO COLOQUE SERINGAS NEM AGULHAS

VALORMED
Os medicamentos fora de uso também têm remédio.

não fique fora de moda. recicle.

Quando este folheto já não for útil, deposite-o no ecoponto azul.

siga-nos em [facebook.com/valormed](https://www.facebook.com/valormed)

Figura 27 - Exemplo de uma campanha da VALORMED para promover a correta reciclagem de medicamentos fora de validade e respetivas embalagens (VALORMED, 2013).

2.3. Comportamento da População Face aos Resíduos de Medicamentos

A descoberta de inúmeros prejuízos ambientais, resultantes da deposição incorreta de resíduos de medicamentos no meio ambiente, tem gerado uma grande apreensão na população em geral. É necessário apelar ao bom comportamento da população e à sua consciencialização quanto às boas práticas de deposição de resíduos de medicamentos, revestindo-se este apelo de fundamental importância para garantir a manutenção da qualidade de vida num futuro próximo, não comprometendo o meio ambiente e as espécies nele presentes. Propõe-se assim minimizar a produção de resíduos, bem como também executar uma correta gestão dos mesmos e proceder à eliminação dos resíduos produzidos (Mazzer e Cavalcanti, 2004).

As iniciativas voltadas para responder a esta problemática ambiental têm sido contempladas na legislação. Um dos exemplos é a Diretiva n.º 94/62/CE, de 20 de dezembro, alterada pela Diretiva n.º 2013/2/UE da Comissão, de 7 de fevereiro, que visa o estabelecimento de medidas para limitar a produção de resíduos de medicamentos e promover a sua correta reciclagem, reduzindo assim o seu impacto ambiental. Por sua vez, o Dec.-Lei n.º 366-A/97, de 20 de dezembro, alterado pelo Dec.-Lei n.º 110/2013, de 2 de agosto, estabelece os princípios e normas aplicáveis à gestão de embalagens e de resíduos de embalagens, com vista à prevenção da produção desses resíduos, à reutilização de embalagens usadas, à reciclagem e outras formas de valorização de resíduos de embalagens, e conseqüente redução da sua eliminação final, assegurando um elevado nível de proteção do ambiente.

Costa e Dordio (s.d.) referem o caso da região do Alentejo, como sendo potencialmente vulnerável à problemática da contaminação ambiental por resíduos de medicamentos. Tal facto deve-se a que a maioria da população é envelhecida e, como tal, recorre com maior frequência ao uso de medicamentos. É também uma zona de elevada produção agrícola e animal, existindo em algumas zonas escassez de recursos hídricos. A combinação destes fatores faz com que o melhoramento do funcionamento das ETARs, com vista à remoção de resíduos de medicamentos, seja de importância fundamental. É ainda necessário uma maior sensibilização e consciencialização da população face à problemática ambiental que os resíduos de medicamentos podem provocar no meio ambiente. Para tal é extremamente importante o papel do farmacêutico, na medida em

que deve informar os utentes da farmácia para uma correta gestão dos resíduos de medicamentos, a fim de evitar efeitos nocivos no meio ambiente. Nas farmácias também pode estar disponível informação impressa sobre esta temática, assim como podem ser exibidos posters para o mesmo efeito.

Neste contexto, Firmino (2009) desenvolveu um estudo na Península de Setúbal junto de 281 famílias utentes das farmácias de Península de Setúbal, para avaliar o comportamento dos utentes face à entrega de resíduos de medicamentos nesses estabelecimentos. Os resultados permitiram concluir que as pessoas que entregavam os medicamentos nas farmácias tinham uma idade média de 54 anos, sendo predominantemente mulheres, e que os resíduos de medicamentos e suas embalagens eram entregues nas farmácias apenas quando o prazo de validade terminava. Esta média de idades é surpreendente pela positiva, porque sugere que não é apenas a geração mais nova que está sensibilizada para a deposição correta dos resíduos de medicamentos; a geração dos idosos, que são um grupo grande consumidor de medicamentos, também está. Os principais motivos que levaram as pessoas a recorrer às farmácias para entrega de resíduos de medicamentos foram o impacto que estes podiam apresentar para o meio ambiente e para a saúde pública. Foi ainda possível constatar que o grupo de pessoas que não entregou os medicamentos fora de uso nas farmácias pertencia a um estrato socioeconómico e nível educacional inferior, comparativamente àquelas que o faziam. Tal facto prende-se com a falta de informação e perceção dos riscos que podem advir da incorreta deposição de resíduos de medicamentos. O destino mais indicado pelos inquiridos para a entrega dos resíduos de medicamentos foi as farmácias, seguindo-se a deposição nos contentores urbanos.

Por sua vez, um outro estudo realizado por Proença (2011), em Coimbra, sobre qual o destino dado aos resíduos de medicamentos, para um total de 300 indivíduos, demonstrou que:

- A média das idades dos inquiridos era de 52 anos, maioritariamente do sexo feminino;
- No que diz respeito às habilitações literárias, a maior parte, 37,7 % ($n = 113$) tinha o ensino superior;

- As razões apontadas pelas quais os medicamentos não eram tomados na sua totalidade eram: “excesso de medicamentos fornecidos nas embalagens”, isto é, embalagens com quantidades superiores às necessárias para a terapêutica prescrita pelo médico; e “alteração da prescrição terapêutica pelo médico”, ficando um resto dos medicamentos antigos.
- Quando questionados sobre o destino que davam aos medicamentos que não utilizavam, a primeira opção consistiu em entregá-los nas farmácias depois de terminarem a validade, seguida da deposição nos contentores de RSU depois de a validade ter sido ultrapassada.

Após estes resultados pode-se concluir que existe algum conhecimento por parte da população relativamente à entrega correta de resíduos de medicamentos. No entanto, ainda se verifica alguma falta de informação e educação ambiental. Firmino (2009) acrescenta ainda que deve ser realizada uma maior divulgação sobre a possibilidade de se entregar medicamentos fora de uso nas farmácias por parte dos profissionais de saúde, farmacêuticos, por forma a incentivar o consumidor de medicamentos e posterior gerador de resíduos, sobre as boas práticas a realizar para a correta entrega de medicamentos fora de validade/uso (Proença, 2011; Ramos da Silva, 2012).

2.4. Resíduos Hospitalares

A discussão que se segue sobre os RH justifica-se aqui pelo facto de esta classe de resíduos ser potencialmente grande introdutora de produtos farmacêuticos no meio ambiente. O que pode de facto acontecer se não se fizer o seu tratamento, para eliminar a sua perigosidade, ou mesmo a sua destruição.

De acordo com o Dec.-Lei n.º 178/2006, de 5 de setembro (Lei Geral dos Resíduos), os RH, são definidos como “*os resíduos resultantes de atividades médicas desenvolvidas em unidades de prestação de cuidados de saúde, em atividades de prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação e investigação, relacionada com seres humanos ou animais, em farmácias, em atividades médico-legais, de ensino e em quaisquer outras que envolvam procedimentos invasivos, tais como acupunctura, piercings e tatuagens*”.

A crescente produção de resíduos hospitalares e complexidade da sua composição, assim como uma maior perceção do risco inerente aos resíduos hospitalares, conduziram à publicação do Despacho n.º 242/96, de 13 de agosto, do Ministério da Saúde, que considerou a necessidade de se criar condições que proporcionassem por um lado, a continuação da proteção da saúde da população e, por outro, a preservação do ambiente (PERH, 2013).

Vários fatores, tais como o uso crescente de material descartável e o aumento da população idosa, tendo este último já sido referido anteriormente, que pela sua debilidade são os que recorrem mais vezes a unidades hospitalares, contribuem para o aumento da produção de resíduos. O volume de resíduos hospitalares depende da dimensão do estabelecimento de saúde, da quantidade de pacientes e serviços hospitalares disponibilizados aos utentes, assim como dos procedimentos médicos utilizados para o tratamento de determinada patologia (Sisinno e Moreira, 2005).

2.4.1. Classificação dos Resíduos Hospitalares

De acordo com o Despacho n.º 242/96, de 5 de julho, do Ministério da Saúde, com a Portaria n.º 43/2011, de 20 de janeiro, e com o PERH 2013, os RH são objeto de tratamento diferenciado consoante os grupos a que pertencem, grupos estes que são estabelecidos da seguinte forma:

- Grupo I: RH equiparados a urbanos;
- Grupo II: RH não perigosos;
- Grupo III: RH de risco biológico;
- Grupo IV: RH de riscos específicos.

Os grupos I e II são agrupados como resíduos não perigosos, enquanto que os grupos III e IV são agrupados como resíduos perigosos, conforme a Figura 28 permite verificar.

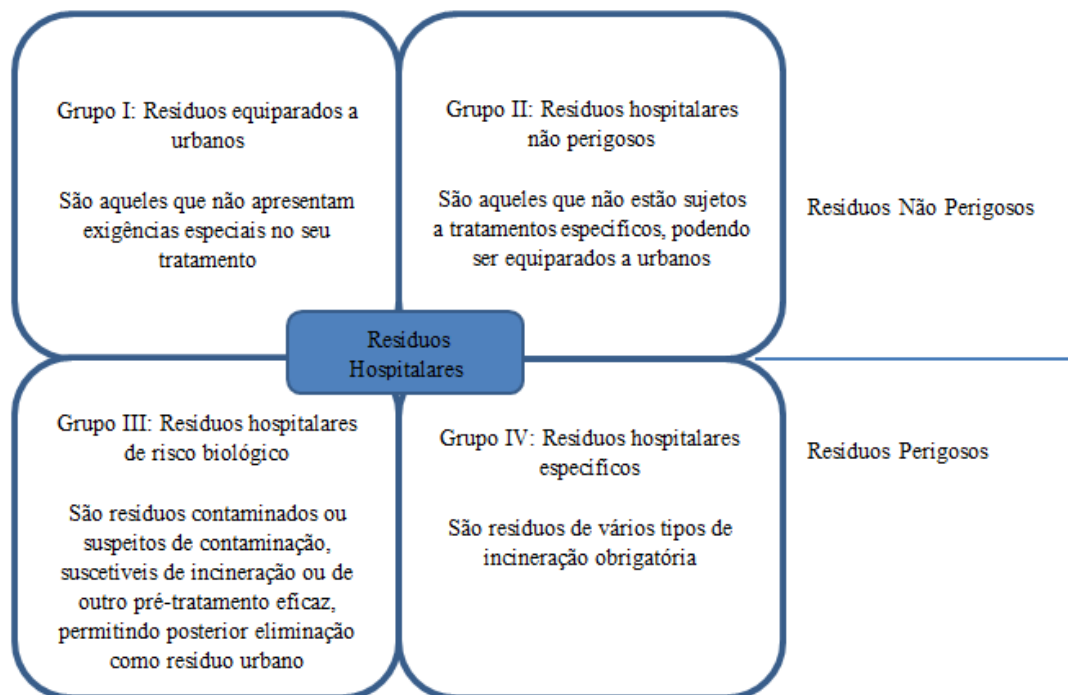


Figura 28 - Classificação dos resíduos hospitalares e dos seus processos de tratamento (Despacho n.º 242/96, de 5 de julho).

A par desta classificação, a Portaria n.º 209/2004, de 3 de março, aprova e publica a Lista Europeia de Resíduos (LER), em conformidade com a Decisão n.º 2000/532/CE da Comissão, de 3 de maio, procedendo a uma classificação relativa às características de perigo atribuíveis aos resíduos. Na LER os resíduos classificados como resíduos perigosos são assinalados com asterisco (*).

Com base na LER e no Despacho n.º 242/96, de 5 de julho, os RH são classificados de acordo com os seus níveis de perigosidade, ou seja, por um lado, resíduos não perigosos, e, por outro, resíduos perigosos, como se pode observar nas Tabelas 3 e 4.

Tabela 3 - Grupos de resíduos hospitalares não perigosos e exemplos de resíduos abrangidos em cada grupo (Despacho n.º 242/96, de 5 de julho).

	Grupo I	Grupo II
RH não perigosos	<ul style="list-style-type: none"> - Resíduos provenientes de serviços gerais (como, por exemplo, secretarias, gabinetes, salas de reunião); - Resíduos provenientes de serviços de apoio (como, por exemplo, oficinas, jardins); - Embalagens e invólucros comuns, como cartão e papel; - Resíduos provenientes da hotelaria e restos de alimentos servidos a doentes, não incluídos no Grupo III. 	<ul style="list-style-type: none"> - Material ortopédico (talas, gessos) não contaminados ou sem vestígios de sangue; - Fraldas e resguardos não contaminados ou sem vestígios de sangue; - Embalagens vazias de medicamentos, exceto as embalagens incluídas nos Grupos III e IV; - Frascos de soro contaminados, exceto os do Grupo IV.

A existência de resíduos produzidos por Unidades de Cuidados de Saúde (UCS) origina problemas tanto para a saúde pública como para o meio ambiente. Contudo, normalmente a maior fração dos RH é de resíduos equiparados a urbanos, e apenas uma pequena percentagem é de resíduos perigosos. Com isto, os materiais cortantes e perfurantes merecem especial atenção na prevenção da transmissão de doenças (DGS, 2013b).

A separação dos RH nestes quatro grupos possibilitou uma grande poupança económica na gestão dos hospitais e das UCS em geral. Antigamente os resíduos dos hospitais não eram separados e, como se sabe, uma mistura de resíduos não perigosos com resíduos perigosos torna a mistura perigosa no seu todo. Além disso, porque não havia equipamento de tratamento de resíduos para eliminar a sua perigosidade, os RH eram considerados tão perigosos que nem o seu transporte era permitido. A solução que se seguia era a obrigação legal de incinerar todos os resíduos das UCS nas suas próprias

instalações. A separação dos RH segundo a sua perigosidade possibilitou que apenas uma parte tenha que receber tratamento, e que uma outra parte ainda mais pequena seja de incineração obrigatória. Para além disso, os resíduos dos grupos I e II podem ser separados segundo as frações recicláveis, e gerar algum rendimento com a sua venda (ARSA, 2011).

Tabela 4 - Grupos de resíduos hospitalares perigosos e exemplos de resíduos abrangidos em cada grupo (Despacho n.º 242/96, de 5 de julho).

	Grupo III	Grupo IV
RH perigosos	<ul style="list-style-type: none"> - Todos os resíduos provenientes de quartos ou enfermarias de doentes infecciosos ou suspeitos, unidades de hemodiálise, blocos operatórios, salas de autópsia, laboratórios de investigação, com exceção dos do Grupo IV; - Peças anatómicas não identificáveis; - Resíduos que resultem da administração de soros e medicamentos, com exceção dos do Grupo IV. 	<ul style="list-style-type: none"> - Peças anatómicas identificáveis; - Cadáveres de animais usados em experiências laboratoriais; - Materiais cortantes e perfurantes (agulhas, cateteres e todo o material invasivo); - Produtos químicos e fármacos rejeitados, quando não sujeitos a legislação específica; - Citostáticos e todo o material usado na sua manipulação e administração.

2.4.2. Gestão e Tratamento dos Resíduos Hospitalares

Uma gestão adequada dos RH é imprescindível. Cada UCS é responsável por uma gestão correta dos resíduos, sendo o destino final dos resíduos produzidos de sua responsabilidade. Para tal, de acordo com o Dec.-Lei n.º 73/2011, de 17 de junho, foram estabelecidas regras para uma gestão adequada dos RH, tais como a recolha, a separação, o transporte, o armazenamento, o tratamento, a valorização e a eliminação.

Uma das fases mais importantes para a minimização e gestão correta dos RH produzidos é a recolha. De acordo com Ramos *et al.* (2000), esta fase é de especial importância, pois uma vez ela seja mal efetuada pode comprometer a eficácia de todas as fases posteriores. Esta fase visa facilitar o controlo e a minimização dos riscos, a proteção dos trabalhadores e ainda a proteção do ambiente e da saúde pública. Nesta fase, a triagem e o acondicionamento são aspetos relevantes. Caso o processo de triagem seja mal executado, pode haver uma maior probabilidade de ocorrer contaminação ambiental, como ser também prejudicial para profissionais de saúde ou utentes, como resultado do contacto com agentes biológicos perigosos e da falta de informação dos profissionais envolvidos (ARSA, 2011; DGS, 2013b). Estas operações são importantes para todas as categorias de resíduos. No entanto, os grupos III e IV merecem especial relevância, uma vez que são RH perigosos.

Nos resíduos dos grupos I e II, respetivamente os grupos dos resíduos equiparados a urbanos e os que não necessitam de tratamentos específicos, a sua gestão, não só a nível da recolha, deve seguir os mesmos processos que os resíduos sólidos urbanos. O processo de armazenamento dos resíduos merece especial atenção, principalmente quando a produção é elevada (Ramos *et al.*, 2000). O armazenamento deve ser feito de forma criteriosa e que permita uma fácil e rápida identificação do grupo dos RH, assim como o seu destino (DGS, 2013b).

Uma identificação fácil dos vários grupos de RH é feita pela cor dos sacos em que eles são acondicionados. A regulamentação obriga a que os RH dos grupos I e II devam ser acondicionados em sacos pretos; os do grupo III em sacos plásticos brancos; e os do grupo IV em sacos plásticos vermelhos. Além disso, os resíduos de materiais cortantes e perfurantes devem ser acondicionados em contentores imperfuráveis (ARSC, 2011).

Quanto ao transporte de RH, este realiza-se ao abrigo da Portaria n.º 335/97, de 16 de maio, que fixa as regras a que fica sujeito o transporte de resíduos. O transporte de mercadorias perigosas realizado por via terrestre efetua-se ao abrigo do Dec.-Lei n.º 19-A/2014, de 7 de fevereiro, que faz referência ao regulamento relativo ao transporte de mercadorias perigosas. O transporte de RH pode ocorrer dentro da unidade hospitalar, desde o local de produção até ao seu armazenamento, como também pode ocorrer fora da unidade hospitalar, processando-se desde o local de armazenamento até

ao seu destino final, podendo este ser fora do espaço da unidade de saúde (Ramos *et al.*, 2000).

A valorização dos RH visa o reaproveitamento de alguns tipos de materiais não contaminados, tais como papel, cartão, vidro, pilhas, embalagens de plástico, metais, entre outros. Segundo o artigo 7.º do Dec.-Lei n.º 178/2006, de 5 de setembro, “*os produtores de resíduos devem proceder à separação dos resíduos na origem de forma a promover a sua valorização por fluxos e fileiras*”. Assim sendo e, de acordo com o referido Dec.-Lei, entende-se por fluxos de resíduos “*o tipo de produto componente de uma categoria de resíduos transversal a todas as origens, nomeadamente embalagens, eletrodomésticos, pilhas, acumuladores, pneus ou solventes*” e por fileiras de resíduos “*o tipo de material constituinte dos resíduos, nomeadamente fileira dos vidros, fileira dos plásticos, fileira dos metais, fileira da matéria orgânica ou fileira do papel e cartão*”.

Como etapa final, a eliminação, os RH dos grupos I e II, apresentando-se como resíduos sem risco biológico, seguem os mesmos processos que os RSU. Quanto aos RH do grupo III, podem ser tratados por incineração ou por processos de desinfecção física ou química, e os resíduos do grupo IV são de incineração obrigatória (Portaria n.º 43/2011, de 20 de janeiro). Os processos de desinfecção física, em que a descontaminação ocorre, por exemplo, por via do aumento da temperatura, a seco ou com vapor de água, ou por radiação, compreendem a autoclavagem, o tratamento por micro-ondas, a ionização e o tratamento térmico por trituração (PERH, 2013).

A autoclavagem é um processo através do qual o material contaminado é exposto a elevadas temperaturas, através do contacto com vapor de água durante um período de tempo de aproximadamente 20 a 30 minutos a uma temperatura de 135 °C, por forma a destruir os organismos patogénicos. Posteriormente, o material é considerado como resíduo não perigoso, e é seguidamente tratado como tal. A autoclavagem apresenta-se como um processo de tratamento eficaz para os resíduos do grupo III, desde que os mesmos sejam previamente homogeneizados, com o intuito do vapor de água atingir toda a superfície sem que haja resistência à propagação do calor (Portaria n.º 43/2011, de 20 de janeiro). O tratamento dos RH do grupo III por autoclavagem é atualmente levado a cabo em Portugal por três empresas licenciadas ao abrigo da Portaria n.º 174/97, de 10 de março (DGS, 2013b): a AMBIMED - Gestão

Ambiental, Lda., a AMBITRAL - Tratamento de Resíduos, Lda., e o SUCH - Serviço de Utilização Comum dos Hospitais.

O tratamento por micro-ondas consiste na desinfecção a uma temperatura superior a 100 °C, durante 20-30 minutos, que elimina os microrganismos patogénicos através de uma atmosfera saturada de vapor. Por sua vez, a ionização por radiação de eletrões envolve a utilização de um acelerador linear ou gerador de raios de eletrões, em que os microrganismos presentes nos RH são destruídos através da dissociação química e da rutura das paredes celulares. Por último, o tratamento térmico por trituração consiste na realização de vários ciclos onde o resíduo é aquecido por vapor, sendo a descontaminação atingida pelo efeito de trituração com lâminas de elevada resistência, que por fricção elevam a temperatura aos 155 °C. O produto final é um granulado que pode ser tratado como um RH não perigoso, tal como nos restantes processos mencionados anteriormente (Correia dos Santos, 2013; Pinto, 2011; Portaria n.º 43/2011, de 20 de janeiro).

Relativamente aos processos químicos de desinfecção, estes baseiam-se na destruição de microrganismos patogénicos que se encontrem nos RH, através da adição de produtos químicos. Mas, dentro dos processos de desinfecção, a autoclavagem e a desinfecção química não permitem eliminar os perigos químicos associados aos resíduos que contêm “amostras e preparações sanguíneas, objetos cortantes e perfurantes e produtos químicos rejeitados”. Deste modo, a incineração é o método de tratamento recomendado para este tipo de resíduos (Portaria n.º 43/2011, de 20 de janeiro).

A incineração é um processo industrial de tratamento de resíduos por oxidação aeróbica de materiais orgânicos, a temperaturas elevadas, sendo iniciado através da combustão dos materiais destinados a esse tratamento (Portaria n.º 43/2011, de 20 de janeiro). Entre outras vantagens, a incineração possibilita tornar um resíduo menos tóxico (Mazzer e Cavalcanti, 2004). A incineração dos RH encontra-se regulamentada através do Dec.-Lei n.º 85/2005, de 28 de abril, que estabelece o regime a que fica sujeito a incineração e a co-incineração de resíduos, com o objetivo de prevenir ou reduzir os seus efeitos negativos no meio ambiente, bem como os riscos para a saúde pública.

Em termos de incineração de RH, em Portugal apenas existe uma unidade situada no Parque da Saúde em Lisboa, gerida pelo SUCH, a qual está licenciada desde junho de 2007 (DGS, 2013b).

CAPÍTULO III: CONCLUSÕES E TRABALHO FUTURO

Os medicamentos são muito utilizados hoje em dia para o tratamento de inúmeras patologias/sintomas, contribuindo, deste modo, para uma maior longevidade do ser humano e para diminuir o sofrimento. São um produto de consumo em grande escala na nossa sociedade, tanto para uso humano como para uso veterinário.

Das classes de medicamentos apresentadas neste trabalho, os agentes antimicrobianos e as hormonas esteroides são as que apresentam maiores riscos ambientais, uma vez que são produtos químicos usados massivamente na sociedade moderna. Os agentes antimicrobianos, quando presentes no ambiente terrestre pelo uso de resíduos agropecuários como fertilizantes, ou em ambiente aquático, na aquacultura, possivelmente exercem uma influência no aumento da resistência de microrganismos, podendo levar ao desenvolvimento de bactérias resistentes. De salientar que na aquacultura os antibióticos podem ser lançados diretamente nas águas superficiais, podendo haver acumulação de resíduos de antibióticos em sedimentos, alterando negativamente o ecossistema aquático. Por outro lado, as hormonas esteroides mesmo a baixas concentrações, têm o potencial de afetar o metabolismo e o comportamento de organismos aquáticos, sendo denominadas por isso de desreguladores endócrinos.

Os resíduos de medicamentos, tanto os usados na medicina humana como na veterinária, provocam impactes no meio ambiente, comprometendo, deste modo, o normal funcionamento dos ecossistemas, colocando em risco não só as demais espécies existentes, como também levando ao comprometimento das gerações futuras. Estes resíduos por vezes são detetados no meio ambiente como consequência de uma deposição inapropriada ou voluntária em cursos de água, solos ou esgotos domésticos. Pode-se concluir que ainda existe alguma falta de informação e educação ambiental relativamente à correta entrega de resíduos de medicamentos. Neste sentido, seria importante a realização de inquéritos à população, por exemplo, por parte das farmácias para se poder avaliar o efeito das campanhas de entrega de resíduos de medicamentos nestas mesmas; isto é, por exemplo, que percentagem dos medicamentos comprados acabam por não ser tomados, e que percentagem dos que não são tomados são eliminados de forma ambientalmente correta.

Uma medida fundamental para se evitar ou minimizar os impactes dos medicamentos no meio ambiente, passa assim pelo apelo à sensibilização da população, assim como alertá-la para uma correta utilização e deposição dos medicamentos. Neste contexto, o

papel dos profissionais de saúde, e do farmacêutico em particular, revela-se bastante importante, no sentido do enriquecimento da educação ambiental dos cidadãos, demonstrando que a entrega nas farmácias de medicamentos fora de validade ou sem uso, e as suas embalagens, contribui para uma boa gestão ambiental. Torna-se, assim importante apostar numa maior sensibilização e educação ambiental, com o objetivo de informar e esclarecer as pessoas sobre os problemas ambientais, procurando transformar os cidadãos em participantes ativos na proteção dos valores naturais, por forma a que haja uma mudança de atitudes em prol da preservação do meio ambiente. Em Portugal foi criado o SIGREM, gerido pela VALORMED, para assegurar um processo de recolha seletivo e seguro desses resíduos de medicamentos e embalagens.

Uma fonte importante de resíduos de medicamentos são os RH. Estes resíduos são produzidos em UCS e estão divididos em quatro grupos. Os grupos I e II são constituídos por resíduos não perigosos, e os grupos III e IV são constituídos por resíduos perigosos que necessitam de tratamento mais complexo. De uma maneira geral, os RH são considerados nocivos à saúde humana e agressivos para o meio ambiente. Nos hospitais existe uma grande variedade de agentes terapêuticos para o diagnóstico, tratamento de determinadas patologias e cuidados de saúde e, por isso, torna-se imprescindível executar uma correta triagem dos RH, uma vez que é a primeira fase do circuito destes resíduos. Dela depende a redução de potenciais riscos para a saúde humana, assim como para o meio ambiente. Estes riscos estão associados a misturas acidentais de diferentes tipos de resíduos hospitalares, como também a uma falta de informação/formação por parte dos profissionais de saúde que manipulam estes resíduos. Para tal, é necessário continuar a investir na formação e instrução dos técnicos profissionais, pois só assim se conseguirá alcançar uma correta e eficiente separação de resíduos.

Dada a complexidade de produtos farmacêuticos encontrados no meio ambiente e os seus impactes neste, justificados pelas propriedades físico-químicas dos mesmos, em estudos futuros seria necessário continuar a analisar os produtos farmacêuticos presentes no meio terrestre e aquático, para uma maior compreensão e conhecimento sobre quais os seus efeitos no meio ambiente e na saúde pública. Isto, porque ainda existem metabolitos por quantificar e caraterizar quanto à ação dos mesmos no meio ambiente.

Seria ainda também relevante que em estudos futuros se investigasse mais sobre a toxicidade que os compostos resultantes da degradação dos compostos parentais podem apresentar, pois por vezes estes podem ter um grau de toxicidade maior do que os compostos que lhes deram origem. Seria igualmente importante chegar a uma melhor compreensão dos processos bióticos e abióticos de tratamento de resíduos de medicamentos para que num futuro próximo possa haver uma maior redução da introdução de resíduos de medicamentos em meio terrestre e aquático, assim como um maior aprofundamento sobre qual o destino e comportamento ambiental destes mesmos resíduos e suas interações para com o meio ambiente. Estas medidas podem ser encaradas como uma tentativa para a minimização dos efeitos adversos de resíduos de medicamentos presentes no meio ambiente.

CAPÍTULO IV: REFERÊNCIAS E LEGISLAÇÃO

4.1. REFERÊNCIAS

- ABES - Associação Brasileira de Engenharia Sanitária e Ambiental (2012). Guia de Potabilidade para Substâncias Químicas. [Em linha]. Disponível em <http://www.abas.org/arquivos/guiapotabilidade.pdf>. [Consultado em 10/01/2014].
- Aguiar, J. L. N., Leandro, K. C., Abrantes, S. M. P. e Albert, A. L. M. (2009). Development of a New Analytical Method for Determination of Acetylsalicylic and Salicylic Acids in Tablets by Reversed Phase Liquid Chromatography. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 45(4), pp. 724-727.
- Allix, E. (2010). Promotores de Crescimento para Frangos de Corte. Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. [Em linha]. Disponível em <http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/48980/000835113.pdf>. [Consultado em 04/12/2013].
- Almeida, G. A. e Weber, R. R. (2005). Fármacos na Represa Billings. *Health and Environment Journal*, 6(2), pp. 7-13.
- ARSA - Administração Regional de Saúde do Algarve (2011). Manual da Gestão de Resíduos Hospitalares para Unidades de Cuidados Continuados Integrados. [Em linha]. Disponível em http://www.arsalgarve.min-saude.pt/site/images/centrodocs/Manual_Gestao_Residuos_Hospitalares_para_UCCI_%20Jan_2011.pdf. [Consultado em 13/01/2013].
- ARSC - Administração Regional de Saúde do Centro (2011). Manual de Gestão de Resíduos Hospitalares. [Em linha]. Disponível em http://www.arscentro.min-saude.pt/pinhalinteriornorte1/documentos/Documents/Manual%20RH_capas%20e%20anexos_vers%C3%A3o%20de%2018-11-2011.pdf. [Consultado em 25/01/2014].
- Bila, D. M. e Dezotti, M. (2003). Fármacos no Meio Ambiente. *Química Nova*, 30(3), pp. 651-666.
- Bila, D. M. e Dezotti, M. (2007). Desreguladores Endócrinos no Meio Ambiente. *Química Nova*, 26(4), pp. 523-530.

- Bound, J. P. e Voulvoulis, N. (2004). Pharmaceuticals in the Aquatic Environment – A Comparison of Risk Assessment Strategies. *Chemosphere*, 56(11), pp. 1143-1155.
- Bound, J. P., Kitsou, K. e Voulvoulis, N. (2006). Household Disposal of Pharmaceuticals and Perception of Risk of the Environment. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 21(3), pp. 301-307.
- Boxall, A. B. A., Kolpin, D. W., Halling-Sorensen, B. e Tolls, J. (2003). Are Veterinary Medicines Causing Environmental Risks? *Environmental Science & Technology*, 37(15), pp. 286a-294a.
- Boxall, A. B. (2004). The Environmental Side Effects of Medication. *EMBO Reports*, 5(12), pp. 1110-1116.
- Brain, R. A., Hanson, M. L., Solomon, K. R. e Brooks, B. W. (2008). Aquatic Plants Exposed to Pharmaceuticals: Effects and Risks. *Reviews of Environment Contamination and Toxicology*, 192, pp. 67-115.
- Branco, P. A. C., Soares, R., Vieites, F., Cabral, N. e Tavares, E. (2011). Efeito de Óleos Essenciais como Promotores de Crescimento em Leitões Recém-desmamados. *Archivos de Zootecnia*, 60(231), pp. 699-706.
- Brooks, B. W., Foran, C. M., Richards, S. M., Weston, J., Turner, P. K., Stanley, J. K., Solomon, K. R., Slattery, M. e La Point, T. W. (2003). Aquatic Ecotoxicology of Fluoxetine. *Toxicology Letters*, 142(3), pp. 169-183.
- Caldara, F. R., Rosa, P. S. G., Reis, N. M., Garcia, R. G., Paz, I. C., Almeida, F. A. e Ferreira, V. M. O. (2009). Alho e Orégano como Substitutos de Antimicrobianos na Alimentação de Leitões Desmamados. *Agrarian*, 2(5), pp. 143-152.
- CalRecycle (2014). Medication Waste Disposal. [Em linha]. Disponível em <http://www.calrecycle.ca.gov/HomeHazWaste/Medications/>. [Consultado em 22/01/2014].
- Carlsson, C., Johansson, A. K., Alvan, G., Bergman, K. e Kuhler, T. (2006). Are Pharmaceuticals Potent Environmental Pollutants? Part II: Environmental Risk

Assessments of Selected Active Pharmaceutical Ingredients. *Science of the Total Environment*, 364(1-3), pp. 88-95.

Cass, Q. B., Tiritan, M. E., Bassi, A. L., Calafatti, S. A. e Degani, A. L. G. (1997). Discriminação Quiral por CLAE em Carbamatos de Polissacarídeos: Desenvolvimento, Aplicações e Perspetivas. *Química Nova*, 20(1), pp. 49-57.

Caumo, K., Duarte, M., Cargnin, S. T., Ribeiro, V. B., Tasca, T. e Macedo, A. J. (2010). Resistência Bacteriana no Meio Ambiente. *Revista Liberato*, 11(16), pp. 89-188.

Celiz, M. D., Tso, J. e Aga, D. S. (2009). Pharmaceutical Metabolites in the Environment: Analytical Challenges and Ecological Risks. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 28(12), pp. 2473-2484.

ChEBI (2014a). Naproxen. [Em linha]. Disponível em <https://www.ebi.ac.uk/chebi/chebiOntology.do?chebiId=CHEBI:7476>. [Consultado em 10/01/2014].

ChEBI (2014b). Acetaminophen. [Em linha]. Disponível em <https://www.ebi.ac.uk/chebi/chebiOntology.do?chebiId=CHEBI:46195>. [Consultado em 12/01/2014].

Chemicalbook (2014a). Clofibric Acid. [Em linha]. Disponível em http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB1282957.htm. [Consultado em 12/01/2014].

Chemicalbook (2014b). Fluoxetine. [Em linha]. Disponível em http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB3361058.htm. [Consultado em 10/01/2014].

Chemicalbook (2014c). Methyltestosterone. [Em linha]. Disponível em http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB4213510.htm. [Consultado em 12/01/2014].

Chemicalbook (2014d). Amoxicillin. [Em linha]. Disponível em http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB3690305.htm. [Consultado em 12/01/2014].

- Chemicalbook (2014e). Tylosin. [Em linha]. Disponível em http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB7708088.htm. [Consultado em 12/01/2014].
- ChemSpider (2014). α -Thujone. [Em linha]. Disponível em <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.229574.html?rid=6c0dbb07-1893-49b9-8972-55c2279e8b21>. [Consultado em 10/01/2014].
- Christen, V., Hickmann, S., Rechenberg, B. e Fent, K. (2010). Highly Active Human Pharmaceuticals in Aquatic Systems: A Concept for their Identification Based on their Mode of Action. *Aquatic Toxicology*, 96(3), pp. 167-181.
- Christensen, F. M. (1998). Pharmaceuticals in the Environment – A Human Risk? *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 28(3), pp. 212-221.
- Cleuvers, M. (2003). Aquatic Ecotoxicity of Pharmaceuticals Including the Assessment of Combination Effects. *Toxicology Letters*, 142(3), pp. 185-194.
- Código ATC (2013). [Em linha]. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/Substancia/ATC.htm>. [Consultado em 13/01/2013].
- Cooper, E. R., Siewicki, T. C. e Phillips, K. (2008). Preliminary Risk Assessment Database and Risk Ranking of Pharmaceuticals in the Environment. *Science of the Total Environment*, 398(1-3), pp. 26-33.
- Correia dos Santos, J. E. (2013). Gestão de Resíduos Hospitalares em Portugal e Avaliação de Impactes no Ambiente e na Saúde. Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa. Tese de Mestrado. [Em linha]. Disponível em <http://hdl.handle.net/10284/3858>. [Consultado em 20/03/2013].
- Costa, C. e Cristino, J. M. (2010). DGS - Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional de Prevenção das Resistências aos Antimicrobianos. [Em linha]. Disponível em <http://www.dgs.pt/ms/3/default.aspx?pl=&id=5514&access=0&codigono=0047AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA>. [Consultado em 12/10/2013].

- Costa, C. e Dordio, A. (s.d.). Podem os Medicamentos que Usamos Prejudicar o Meio Ambiente? [Em linha]. Disponível em http://home.uevora.pt/~ueline/quimica_para_todos/podem_os_medicamentos_que_usamos_prejudicar_o_meio_ambiente.pdf. [Consultado em 20/03/2013].
- Crane, M., Watts, C. e Boucard, T. (2006). Chronic Aquatic Environmental Risks from Exposure to Human Pharmaceuticals. *Science of the Total Environment*, 367(1), pp. 23-41.
- Daughton, C. G. e Ternes, T. A. (1999). Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: Agents of Subtle Change. *Environmental Health Perspectives*, 107(6), pp. 907-938.
- DGS - Direção-Geral da Saúde (2013a). Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e Resistências aos Antimicrobianos. [Em linha]. Disponível em <https://www.dgs.pt/ficheiros-de-upload-2013/ppcira-orientacoes-programaticas-pdf.aspx>. [Consultado em 20/01/2014].
- DGS - Direção-Geral da Saúde (2013b). Resíduos Hospitalares. [Em linha]. Disponível em <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i013690.pdf>. [Consultado em 04/04/2013].
- Drugfuture (2014). Carbamazepine. [Em linha]. Disponível em http://www.drugfuture.com/Pharmacopoeia/USP32/pub/data/v32270/usp32nf27s0_m12530.html. [Consultado em 12/01/2014].
- Enick, O. V. e Moore, M. M. (2007). Assessing the Assessments: Pharmaceuticals in the Environment. *Environmental Impact Assessment Review*, 27, pp. 707-729.
- EPA - Environmental Protection Agency (2014a). Pharmaceuticals and Personal Care Products as Polluants. [Em linha]. Disponível em <http://www.epa.gov/ppcp/>. [Consultado em 25/01/2014].
- EPA - Environmental Protection Agency (2014b). Ibuprofen. [Em linha]. Disponível em <http://iaspub.epa.gov/tdb/pages/contaminant/contaminantOverview.do?contaminantId=10022>. [Consultado em 12/01/2014].

- EPA - Environmental Protection Agency (2014c). Acid Rain. [Em linha]. Disponível em <http://www.epa.gov/acidrain/>. [Consultado em 25/01/2014].
- Farré, M., Pérez, S., Kantiani, L. e Barceló, D. (2008). Fate and Toxicity of Emerging Pollutants, their Metabolites and Transformation Products in the Aquatic Environment. *Trends in Analytical Chemistry*, 27(11), pp. 991-1007.
- Fent, K., Weston, A. A. e Caminada, D. (2006). Ecotoxicology of Human Pharmaceuticals. *Aquatic Toxicology*, 76(2), pp. 122-159.
- Ferrari, B., Mons, R., Vollat, B., Fraysse, B., Paxéus, N., Lo Giudice, R., Pollio, A. e Garric, J. (2004). Environmental Risk Assessment of Six Human Pharmaceuticals: Are the Current Environmental Risk Assessment Procedures Sufficient for the Protection of the Aquatic Environment? *Environmental Toxicology and Chemistry*, 23(5), pp. 1344-1354.
- Firmino, E. F. N. (2009). Comportamentos e Perceção de Risco Face aos Resíduos de Embalagens e Medicamentos Fora de Uso. Caso de Estudo: Península de Setúbal. Faculdade de Ciências e Tecnologias, Universidade Nova de Lisboa. Tese de Mestrado. [Em linha]. Disponível em <http://hdl.handle.net/10362/2526>. [Consultado em 13/01/2013].
- Fraga, C. A. M. e Barreiro, E. J. (2004). Esquizofrenia: Quarenta Anos da Hipótese Dopaminérgica sob a Ótica da Química Medicinal. *Química Nova*, 27(3), pp. 447-455.
- Ginebreda, A., Munoz, I., López de Alda, M., Brix, R., López-Doval, J. e Barceló, D. (2010). Environmental Risk Assessment of Pharmaceuticals in Rivers: Relationships between Hazard Indexes and Aquatic Macroinvertebrate Diversity Indexes in the Llobregat River (NE Spain). *Environment International*, 36(2), pp. 153-162.
- Grossberger, A., Hadar, Y., Borch, T. e Chefetz, B. (2014). Biodegradability of Pharmaceutical Compounds in Agricultural Soils Irrigated with Treated Wastewater. *Environmental Pollution*, 185, pp. 168-177.

- Guillemot, D. (1999). Antibiotic Use in Humans and Bacterial Resistance. *Current Opinion in Microbiology*, 2(5), pp. 494-498.
- Guimarães, D. O., Momesso, L. S. e Pupo, M. T. (2010). Antibióticos: Importância Terapêutica e Perspetivas para a Descoberta e Desenvolvimento de Novos Agentes. *Química Nova*, 33(3), pp. 667-679.
- 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), pp. 5-17.
- Hernando, M. D., Mezcuca, M., Fernández-Alba, A. R. e Barceló, D. (2006). Environmental Risk Assessment of Pharmaceutical Residues in Wastewater Effluents, Surface Waters and Sediments. *Talanta*, 69(2), pp. 334-342.
- INFARMED (2007). Atorvastatina. [Em linha]. Disponível em http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=42082&tipo_documento=fi. [Consultado em 17/02/2014].
- INFARMED (2013). Criação da Comissão Técnica para a Prevenção das Resistências aos Antimicrobianos (CTPRA). [Em linha]. Disponível em http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/Programa_Nacional_Prevencao_Resistencia/D_espachoCTPRA_200808.pdf. [Consultado em 05/10/2013].
- Jelic, A., Gros, M., Petrovic, M., Ginebreda, A. e Barceló, D. (2012). Occurrence and Elimination of Pharmaceuticals During Conventional Wastewater Treatment. *Handbook of Environmental Chemistry*, 19, pp. 1-24.
- Jones, O. A. H., Voulvoulis, N. e Lester, J. N. (2002). Aquatic Environmental Assessment of the Top 25 English Prescription Pharmaceuticals. *Water Research*, 36(20), pp. 5013-5022.
- Jones, O. A. H., Voulvoulis, N. e 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), pp. 335-350.

- Jones, O. A., Lester, J. N. e Voulvoulis, N. (2005). Pharmaceuticals: A Threat to Drinking Water. *Trends in Biotechnology*, 23(4), pp. 164-167.
- Jorgensen, S. E. e Halling-Sorensen, B. (2000). Drugs in the Environment. *Chemosphere*, 40(7), pp. 691-699.
- Júnior, S. V. (2010). Estudo da Sorção do Antibiótico Oxitetraciclina a Solos e Ácidos Húmicos e Avaliação dos Mecanismos de Interação Envolvidos. Universidade de São Paulo, Instituto de Química de São Carlos. Tese de Doutorado. [Em linha]. Disponível em <http://www.alice.cnptia.embrapa.br/handle/doc/882732>. [Consultado em 10/02/2014].
- Kim, S. e Aga, D. S. (2007). Potential Ecological and Human Health Impacts of Antibiotics and Antibiotic-resistant Bacteria from Wastewater Treatment Plants. *Journal of Toxicology and Environment Health, Part B: Critical Reviews*, 10(8), pp. 559-573.
- Kostich, M. S. e Lazorchak, J. M. (2008). Risks to Aquatic Organisms Posed by Human Pharmaceutical Use. *Science of the Total Environment*, 389(2-3), pp. 329-339.
- Kummerer, K. (2003). Significance of Antibiotics in the Environment. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 52(1), pp. 5-7.
- Kummerer, K. (2009). The Presence of Pharmaceuticals in the Environment Due to Human Use – Present Knowledge and Future Challenges. *Environmental Management*, 90(8), pp. 2354-2366.
- Laak, T. L., Gebbink, W. A. e Tolls, J. (2006). Estimation of Soil Sorption Coefficients of Veterinary Pharmaceuticals from Soil Properties. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 25(4), pp. 933-941.
- Laenge, R., Steger-Hartmann, T. e Schweinfurth, H. (2006). The Environmental Risk Assessment of Human Pharmaceuticals in the Overall EU Regulatory Affairs Process. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 45(3), pp. 223-228.
- Lages, A. S. (2011). Presença Ambiental de Resíduos de Fármacos: Fontes, Concentrações, Efeitos Potenciais e Formas de Tratamento. Faculdade de

Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa. Tese de Mestrado. [Em linha]. Disponível em <http://hdl.handle.net/10284/2521>. [Consultado em 13/01/2013].

Leung, H. W., Jin, L., Wei, S., Tsui, M. M. P., Zhou, B., Jiao, L., Cheung, P. C., Chun, Y. K., Murphy, M. B. e Lam, P. K. S. (2013). Pharmaceuticals in Tap Water: Human Health Risk Assessment and Proposed Monitoring Framework in China. *Environmental Health Perspectives*, 121(7), pp. 839-846.

Levy, M. e Berkeley, U. C. (2010). Drugs in Water: A San Francisco Bay Case Study. *The Sustainability Review*. [Em linha]. Disponível em <http://www.thesustainabilityreview.org/2010/11/24/drugs-in-water/>. [Consultado em 22/01/2014].

Luiggi, C. (2011). Lipitor Patent Expires. *TheScientist*. [Em linha]. Disponível em <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/31457/title/Lipitor-Patent-Expires/>. [Consultado em 12/01/2014].

Magalhães, D. P. e Filho, A. S. F. (2008). A Ecotoxicologia como Ferramenta no Biomonitoramento de Ecossistemas Aquáticos. *Oecologia Brasiliensis*, 12(3), pp. 355-381.

Maia, M. e Giordano, F. (2012). Estudo da Situação Atual de Consciencialização da População de Santos a Respeito do Descarte de Medicamentos. *Revista Ceciliana*, 4(1), pp. 24-28.

Martins de Paiva, O. J. (2009). Estudo Ecotoxicológico de Medicamentos e Outros Químicos de Farmácias. Departamento de Biologia, Universidade de Aveiro. Tese de Mestrado. [Em linha]. Disponível em <http://hdl.handle.net/10773/8837>. [Consultado em 13/10/2013].

Mazzer, C. e Cavalcanti, O. A. (2004). Introdução à Gestão Ambiental de Resíduos. *Infarma*, 16(11-12), pp. 67-77.

MedicaLook (2014a). Melatonin Review. [Em linha]. Disponível em <http://www.medicalook.com/reviews/Melatonin.html>. [Consultado em 12/01/2014].

- MedicaLook (2014b). Atorvastatin Review. [Em linha]. Disponível em <http://www.medicalook.com/reviews/Atorvastatin.html>. [Consultado em 12/01/2014].
- Medicine Waste (2014). Only Order What You Need Campaign. [Em linha]. Disponível em <http://www.medicinewaste.com/campaign>. [Consultado em 22/01/2014].
- Migliore, L., Cozzolino, S. e Fiori, M. (2000). Phytotoxicity to and Uptake of Flumequine Used in Intensive Aquaculture on the Aquatic Weed, *Lythrum salicaria L.* *Chemosphere*, 40(7), pp. 741-750.
- Migliore, L., Rotini, A., Cerioli, N. L., Cozzolino, S. e Fiori, M. (2010). Phytotoxic Antibiotic Sulfadimethoxine Elicits a Complex Hormetic Response in the Weed *Lythrum Salicaria L.* *Dose-Response*, 8(4), pp. 414-427.
- Monpelat, S., Le Bot, B. e Thomas, O. (2009). Occurrence and Fate of Pharmaceutical Products and by-Products, from Resource to Drinking Water. *Environment International*, 35(5), pp. 803-814.
- Mrozik, W. e Stefanska, J. (2014). Adsorption and Biodegradation of Antidiabetic Pharmaceuticals in Soils. *Chemosphere*, 95, pp. 281-288.
- MSB - Ministério da Saúde Brasileiro (2013). Descarte de Medicamentos. [Em linha]. Disponível em <http://pisast.saude.gov.br:8080/descartemedicamentos/apresentacao-1>. [Consultado em 13/01/2013].
- Murray-Smith, R. J., Coombe, V. T., Gronlund, M. H., Waern, F. e Baird, J. A. (2011). Managing Emissions of Active Pharmaceutical Ingredients from Manufacturing Facilities: An Environmental Quality Standard Approach. *Integrated Environmental Assessment and Management*, 8(2), pp. 320-330.
- Nikolaou, A., Meric, S. e Fatta, D. (2007). Occurrence Patterns of Pharmaceuticals in Water and Wastewater Environments. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 387(4), pp. 1225-1234.

- NTMWD - North Texas Municipal Water District (2013). Ozonation. [Em linha]. Disponível em <http://www.ntmwd.com/ozonation.html>. [Consultado em 20/10/2013].
- Oller, I., Malato, S. e Sánchez-Pérez, J. A. (2011). Combination of Advanced Oxidation Processes and Biological Treatments for Wastewater Decontamination – A Review. *Science of the Total Environment*, 409(20), pp. 4141-4166.
- PERH (2013). Plano Estratégico dos Resíduos Hospitalares – PERH 2011-2016. [Em linha]. Disponível em www.apambiente.pt/_cms/view/page_doc.php?id=47. [Consultado em 20/12/2013].
- Pichat, P. (1995). *A Gestão dos Resíduos*. Lisboa, Instituto Piaget.
- Pinto, E. A. (2011). Impacte Ambiental dos Medicamentos. Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa. Tese de Mestrado. [Em linha]. Disponível em <http://hdl.handle.net/10284/2452>. [Consultado em 20/03/2013].
- Proença, P. N. P. (2011). Resíduos de Medicamentos: Estudo de Caso sobre Comportamentos, Atitudes e Conhecimentos. Universidade Aberta. Tese de Mestrado. [Em linha]. Disponível em <http://hdl.handle.net/10400.2/1893>. [Consultado em 20/10/2013].
- Pubchem (2014). Carvacrol. [Em linha]. Disponível em https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=10364&loc=ec_rcs#. [Consultado em 10/01/2014].
- Ramos da Silva, P. F. (2012). Resíduos de Medicamentos nos RSU: Riscos e Consequências. Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa. Tese de Mestrado. [Em linha]. Disponível em <http://hdl.handle.net/10284/3388>. [Consultado em 04/04/2013].
- Ramos, M. P., Ramos, M. M. P., Monteiro, H., Lobato de Faria, A., Pássaro, D. A., Borges, A., Amaral, C., Cruz, M. e Enácio, M. (2000). *Plano Estratégico dos Resíduos Hospitalares*, 2ª Edição. Lisboa, Instituto dos Resíduos, INR.

- Regitano, J. B. e Leal, R. M. P. (2010). Comportamento e Impacto Ambiental de Antibióticos Usados na Produção Animal Brasileira. *Revista Brasileira de Ciência do Solo*, 34, pp. 601-616.
- Santana, J. S. (2013). Determinação de Contaminantes Emergentes em Mananciais de Água Bruta e na Água para Consumo Humano do Distrito Federal. Universidade de Brasília, Instituto de química. Dissertação de Mestrado. [Em linha]. Disponível em <http://hdl.handle.net/10482/13822>. [Consultado em 10/10/2013].
- Santos, L. H. M. L. M., Araújo, A. N., Fachini, A., Pena, A., Delerue-Matos, C. e Montenegro, M. C. B. S. M. (2010). Ecotoxicological Aspects Related to the Presence of Pharmaceuticals in the Aquatic Environment. *Journal of Hazardous Materials*, 175(1-3), pp. 45-95.
- Sigmaaldrich (2014). 17 α -ethinyl estradiol. [Em linha]. Disponível em <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/e4876?lang=pt®ion=PT>. [Consultado em 10/01/2014].
- Sisino, C. L. A. e Moreira, J. C. (2005). Ecoeficiência: Um Instrumento para a Redução da Geração de Resíduos e Desperdícios em Estabelecimentos de Saúde. *Cadernos de Saúde Pública*, 21(6), pp. 1893-1900.
- Thiele-Bruhn, S. (2003). Pharmaceutical Antibiotic Compounds in Soil. *Journal of Plant Nutrition and Soil Science*, 166(2), pp. 145-167.
- Togunde, O. P., Oakes, K. D., Servos, M. R. e Pawliszyn, J. (2012). Determination of Pharmaceutical Residues in Fish Bile by Solid-phase Microextraction Couple with Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry. *Environmental Science & Technology*, 46(10), pp. 5302-5309.
- Toralles, R. P., Vendruscolo, J. L., Vendruscolo, C. T., Del Pino, F. A. B. e Antunes, P. L. (2008). Determinação das Constantes Cinéticas de Degradação do Ácido Ascórbico em Puré de Pêssego: Efeito da Temperatura e Concentração. *Ciência e Tecnologia de Alimentos*, 28(1), pp. 18-23.
- Traesel, C. K., Lopes, S. T., Wolkmer, P., Schmidt, C., Santurio, J. M. e Alves, S. H. (2011). Óleos Essenciais como Substituintes de Antibióticos Promotores de

Crescimento em Frangos de Corte: Perfil de Soroproteínas e Peroxidação Lipídica. *Ciência Rural*, 41(2), pp. 278-284.

UMM - University of Maryland Medical Center (2014). Melatonin. [Em linha]. Disponível em <http://umm.edu/health/medical/altmed/supplement/melatonin>. [Consultado em 12/01/2014].

VALORMED (2013). [Em linha]. Disponível em http://www.valormed.pt/index.php?option=com_content&view=article&id=381:remedio-para-os-medicamentos&catid=68:homepage&Itemid=139/. [Consultado em 12/06/2013].

VALORMED (2014). [Em linha]. Disponível em <http://www.valormed.pt/pt/conteudos/conteudo/id/5>. [Consultado em 12/02/2014].

WHOC - World Health Organization Collaborating Centre (2013). Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment. [Em linha]. Disponível em http://www.whoc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf. [Consultado em 12/06/2013].

Zimerman, R. A. (s.d.). SNGAF - Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica. Uso Indiscriminado de Antimicrobianos e Resistência Microbiana. [Em linha]. Disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Tema03-uso_indisc.pdf. [Consultado em 08/12/2013].

4.2. LEGISLAÇÃO

Decisão da Comissão n.º. 2000/532/CE, de 3 de maio. *Estabelece uma lista de resíduos perigosos*. [Em linha]. Disponível em <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:226:0003:0024:PT:PDF>. [Consultado em 05/12/2012].

Dec.-Lei n.º 366-A/97, de 20 de dezembro. *Estabelece os princípios e as normas aplicáveis à gestão de embalagens e resíduos de embalagens*. [Em linha].

Disponível em <http://dre.pt/pdf1s/1997/12/293A03/04980503.pdf>. [Consultado em 05/10/2013].

Dec.-Lei n.º 85/2005, de 28 de abril. *Estabelece o regime a que fica sujeito a incineração e a coincineração de resíduos*. [Em linha]. Disponível em <http://dre.pt/pdf1s/2005/04/082A00/32143235.pdf>. [Consultado em 05/10/2013].

Dec.-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. *Estabelece o estatuto do Medicamento*. [Em linha]. Disponível em <http://dre.pt/pdf1s/2006/08/16700/62976383.pdf>. [Consultado em 05/12/2012].

Dec.-Lei n.º 178/2006, de 5 de setembro. *Regime geral da gestão de resíduos*. [Em linha]. Disponível em <http://dre.pt/pdf1s/2006/09/17100/65266545.pdf>. [Consultado em 05/12/2012].

Dec.-Lei n.º 73/2011, de 17 de junho. *Altera o Dec.-Lei n.º 178/2006, de 5 de setembro, regime geral da gestão de resíduos*. [Em linha]. Disponível em <http://dre.pt/pdf1sdip/2011/06/11600/0325103300.pdf>. [Consultado em 05/12/2012].

Dec.-Lei n.º 110/2013, de 2 de agosto. *Procede à quinta alteração ao Dec.-Lei n.º 366-A/97, de 20 de dezembro*. [Em linha]. Disponível em <http://dre.pt/pdf1sdip/2013/08/14800/0455204554.pdf>. [Consultado em 05/10/2013].

Dec.-Lei n.º 19-A/2014, de 7 de fevereiro. *Relativa ao transporte terrestre de mercadorias perigosas*. [Em linha]. Disponível em <http://dre.pt/pdf1sdip/2014/02/02701/0000201720.pdf>. [Consultado em 10/02/2014].

Despacho n.º 242/96, de 5 de julho. *Estabelece as normas de gestão dos resíduos hospitalares, no que respeita à sua classificação, acondicionamento, armazenamento, transporte e tratamento*. [Em linha]. Disponível em <http://www.dre.pt/pdf1s/1996/07/154B00/17501751.pdf>. [Consultado em 05/12/2012].

Diretiva n.º 1993/67/CEE, da Comissão, de 20 de junho. *Estabelece os princípios para a avaliação dos riscos para o homem e para o ambiente das substâncias notificadas em conformidade com a Diretiva n.º 67/548/CEE do Conselho.* [Em linha]. Disponível em <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31993L0067:PT:HTML>. [Consultado em 05/12/2012].

Diretiva n.º 1994/62/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 20 de dezembro. *Relativa a embalagens e resíduos de embalagens.* [Em linha]. Disponível em <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31994L0062:pt:HTML>. [Consultado em 05/12/2012].

Diretiva n.º 2013/2/UE da Comissão, de 7 de fevereiro. *Relativa a embalagens e resíduos de embalagens.* [Em linha]. Disponível em <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:037:0010:0012:PT:PDF>. [Consultado em 05/10/2013].

Portaria n.º 174/97, de 10 de março. *Estabelece as regras de instalação e funcionamento de unidades ou equipamentos de valorização ou eliminação de resíduos perigosos hospitalares, bem como o regime de autorização da realização de operações de gestão de resíduos hospitalares por entidades responsáveis pela exploração das referidas unidades ou equipamentos.* [Em linha]. Disponível em <http://dre.pt/pdf1s/1997/03/058B00/10491051.pdf>. [Consultado em 22/01/2014].

Portaria n.º 335/97, de 16 de maio. *Fixa as regras a que fica sujeito o transporte de resíduos dentro do território nacional.* [Em linha]. Disponível em <http://dre.pt/pdf1s/1997/05/113B00/24402441.pdf>. [Consultado em 05/12/2012].

Portaria n.º 209/2004, de 3 de março. *Aprova a Lista Europeia de Resíduos.* [Em linha]. Disponível em <http://www.dre.pt/pdf1s/2004/03/053B00/11881206.pdf>. [Consultado em 05/12/2012].

Portaria n.º 43/2011, de 20 de janeiro. *Aprova o Plano Estratégico dos Resíduos Hospitalares para o período de 2011-2016.* [Em linha]. Disponível em

<http://dre.pt/pdf1sdip/2011/01/01400/0037700466.pdf>. [Consultado em 20/10/2013].