

Elsa Ariana Pinto

# **IMPACTE AMBIENTAL DOS MEDICAMENTOS**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Porto, 2011



Elsa Ariana Pinto

# **IMPACTE AMBIENTAL DOS MEDICAMENTOS**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Porto, 2011

Elsa Ariana Pinto

## **IMPACTE AMBIENTAL DOS MEDICAMENTOS**

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.

Aluno:

(Elsa Ariana Pinto)

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa  
como parte dos requisitos para obtenção do grau  
de Mestre em Ciências Farmacêuticas,  
sob a orientação da Professora Doutora Alzira Dinis.

Porto, 2011

## RESUMO

O aumento do consumo de produtos farmacêuticos é uma realidade nas sociedades mundiais, e está intimamente relacionado com a crescente contaminação do meio ambiente por estes compostos e seus derivados. A presença destas substâncias nos diversos ecossistemas representa uma grande preocupação ambiental devido à possível interferência nos diversos sistemas ecológicos.

Um dos fatores importantes a ter em consideração é a diversidade de fontes de contaminação. Com efeito, não podemos limitar-nos à utilização humana dos fármacos. Os usos veterinário, agrário e industrial destas substâncias devem igualmente ser considerados como fontes antropogénicas de contaminação. Acresce ainda que, apesar das concentrações individuais das diversas substâncias farmacológicas serem usualmente reduzidas - uma vez que são substâncias biologicamente ativas e presentes no meio ambiente na forma de misturas - com possíveis consequentes interações, os efeitos perniciosos exercidos sob o componente biótico dos ecossistemas são bastante significativos. Por outro lado, não obstante o tempo de semivida dos fármacos ser normalmente curto, o seu uso contínuo, e por vezes indiscriminado, favorece uma exposição ininterrupta destes com o meio ambiente.

De facto, e apesar da preocupação crescente relativamente ao destino, vias de transporte e efeitos dos diversos fármacos, entre os quais devem ser sempre incluídos os de uso humano e veterinário bem como os resíduos industriais, os estudos que se debruçam sobre o impacte ambiental em organismos não-alvo são escassos. Acrescente-se ainda que a maioria dos estudos toxicológicos efetuados com o intuito de avaliar a ecotoxicidade das substâncias farmacêuticas e o seu impacte nos ecossistemas são, regra geral, ensaios

agudos usualmente restritos à ação de cada substância isoladamente e sem ter em consideração os seus possíveis metabolitos. Tendo todas estas condicionantes em consideração verifica-se que esta é uma área onde ainda existe muito trabalho para efetuar de forma a que, num futuro tão próximo quanto possível, seja exequível minimizar este tipo de contaminação ambiental.

## ABSTRACT

The increasing consumption of pharmacological products is shared by every society worldwide and it is intimately related with the growing environmental contamination by their chemical compounds. The occurrence of such substances in the different bionetworks represents an ecological concern due to its interference with the diverse biological systems.

One of the main factors to consider is the diversity of contamination sources. In fact, we cannot limit this ecological concern to the medications destined to human use. The veterinarian, agrarian and industrial use of these substances should also be taken into account. It is also important to notice that, although present in lower concentrations, such substances are biologically active and are present in the environment as mixtures that are subjected to possible interactions, with potential increased negative effects on the biota. Although the pharmacological products, generally, possess a short half-life, their continuous use, sometimes carelessly, subjects the environment to a continuous exposure.

Indeed, and despite a growing concern about the destination, transport paths and adverse effects of the diverse pharmacological products, which include those of human, veterinarian, industrial and scientific usage, studies that estimate the true ecological impact in non-target organisms are still very limited. It should as well be taken into account that the majority of such studies are normally restricted to the acute effects of an isolated compound without taking into consideration their possible metabolites. Having all these aspects into consideration it is possible to say that there is still much work to be done before effectively reducing environmental contamination in a short period of time.

## AGRADECIMENTOS

Foram inúmeras as pessoas que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste meu estudo e para o aprofundar deste tema que tanto interesse me despertou.

Sem querer retirar o devido valor a todas essas pessoas, gostaria porém de realçar a colaboração, a ajuda, o empenho, a dedicação, e a amizade...

...a Professora Doutora Alzira Dinis, pelo apoio, disponibilidade e orientação deste trabalho.

...os amigos que estiveram sempre presentes.

...a minha família, por toda a disponibilidade, apoio, compreensão e amor com que sempre me presentearam.

A todos deixo o meu sincero agradecimento.

# ÍNDICE GERAL

<b>RESUMO.....</b>	<b>III</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>V</b>
<b>AGRADECIMENTOS.....</b>	<b>VI</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS .....</b>	<b>IX</b>
<b>ÍNDICE DE TABELAS.....</b>	<b>X</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>XI</b>
<b>CAPÍTULO I: INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
1.1. OBJETO DO TRABALHO.....	2
1.2. JUSTIFICAÇÃO DO TEMA .....	3
1.3. OBJETIVOS .....	5
1.4. ESTRUTURA DO TRABALHO .....	6
<b>CAPÍTULO II: DESENVOLVIMENTO .....</b>	<b>7</b>
2.1. FÁRMACOS NO MEIO AMBIENTE .....	8
2.1.1. Transporte e disseminação ambiental .....	16
2.1.2. Avaliação do risco ambiental dos fármacos .....	20
2.2. AVALIAÇÃO DO IMPACTE AMBIENTAL DOS FÁRMACOS.....	25
2.2.1. Fauna.....	28
2.2.2. Flora .....	31
2.3. PROCESSOS DE ELIMINAÇÃO DE FÁRMACOS .....	34
2.3.1. Processos de eliminação de fármacos em meio aquoso.....	35
2.3.1.1. Processos de eliminação bióticos_ .....	37
2.3.1.2. Processos de eliminação abióticos .....	37
2.3.2. Processos de eliminação de fármacos no solo .....	39

2.3.2.1. Processos de eliminação bióticos .....	39
2.3.2.2. Processos de eliminação abióticos .....	40
2.4. RESÍDUOS HOSPITALARES .....	40
2.4.1. Legislação para a gestão de resíduos hospitalares .....	42
2.4.2. Classificação dos resíduos hospitalares.....	43
2.4.3. Tecnologias e metodologias de tratamento dos resíduos hospitalares....	46
<b>CAPÍTULO III: CONCLUSÕES.....</b>	<b>48</b>
<b>CAPÍTULO IV: REFERÊNCIAS E LEGISLAÇÃO.....</b>	<b>51</b>
4.1. REFERÊNCIAS.....	52
4.2. LEGISLAÇÃO .....	63

# ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 2.1.</b> – Ciclo dos fármacos no meio ambiente (adaptada de Boxall, 2004).....	10
<b>Figura 2.2.</b> – Excreção dos fármacos e metabolitos para o meio ambiente. ....	17
<b>Figura 2.3.</b> – Vias de contaminação do meio ambiente pelos fármacos e seus metabolitos. .....	18
<b>Figura 2.4.</b> – Esquema de avaliação do risco ambiental dos fármacos e metabolitos no ambiente. ....	22
<b>Figura 2.5.</b> – Efeitos da introdução de hormonas como o etinilestradiol no peixe zebra...	29
<b>Figura 2.6.</b> – Classificação por grupos dos RH de acordo com o Despacho N.º 761/99, publicado a 31 de agosto.. ....	44

# ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 2.1.</b> – Principais classes farmacológicas presentes no meio ambiente (adaptada de Monteiro, 2009).....	13
<b>Tabela 2.2.</b> – RH divididos por grupo e por índice de perigosidade relativo (adaptada de APA, 2010). ....	44

# ABREVIATURAS

## A

**APA** – Agência Portuguesa do Ambiente.

## D

**DDT** – Dicloro-Difenil-Tricloroetano.

## E

**EIC** – Concentração Introdutória Esperada.

**EMEA** – Agência Europeia de Medicina.

**ETAR** – Estação de Tratamento de Águas Residuais

**EUA** – Estados Unidos da América

## F

**FDA** – *Food and Drug Administration*.

## H

**HAAs** -Agentes Hormonais Ativos

**O**

**OECD** - Organização para a **C**ooperação e **D**esenvolvimento **E**cónomico.

**OMS** - Organização **M**undial de **S**aúde.

**P**

**PCB** – **B**ifenilos **P**oliclorados.

**PEC** – **C**oncentração **A**mbiental **P**revista.

**PNEC** – **C**oncentração **P**revista de **N**ão-**E**feito.

**PERH** – **P**lano **E**stratégico de **R**esíduos **H**ospitalares.

**R**

**RH** – **R**esíduos **H**ospitalares.

**U**

**UE** – **U**nião **E**uropeia.

**UPCS** – **U**nidade **P**restadora de **C**uidados de **S**aúde.

# **CAPÍTULO I: INTRODUÇÃO**

## 1.1. Objeto do trabalho

Ao longo dos séculos o desejo de viver mais tempo e com mais qualidade de vida tem sido uma constante. Deste modo, o avanço da ciência em geral tem sido muito notado nas ciências farmacêuticas. O número de novos fármacos produzidos tem vindo a crescer, bem como a sua presença e dos seus resíduos num grande número de ecossistemas (Mompelat *et al.*, 2009; Nikolaou *et al.*, 2007). A presença destes compostos interfere, em maior ou menor extensão, com uma miríade de espécies alterando, assim, algumas das suas biomoléculas e vias metabólicas essenciais que podem, em última instância, resultar em danos agudos e/ou permanentes sobre essas espécies (Naz, 2005; Sumpter, 2005).

Não obstante a legislação da União Europeia (UE) e Portuguesa terem vindo a ser ajustadas com o intuito de proteger a fauna e a flora dos mais diversos ecossistemas ainda há muito por fazer. A nível nacional a introdução da Portaria: Nº 15/96, de 23 de janeiro, que aprova os tipos de operações de eliminação e de valorização de resíduos, a Portaria Nº 818/97, de 5 de setembro, onde se aprova a lista harmonizada, que abrange todos os resíduos, designada por Lista Europeia de Resíduos (LER), a lista de resíduos perigosos e as características que conferem perigosidade aos resíduos, a Portaria Nº 961/98, de 10 de novembro que regulamenta os processos de autorização das operações de gestão de resíduos industriais, resíduos sólidos urbanos e outros tipos de resíduos e do Decreto Lei Nº 239/97, de 9 de setembro, que estabelece as regras a que fica sujeita a gestão de resíduos, levou a um aumento da consciencialização para o tratamento dos resíduos e subprodutos, não só das indústrias farmacêuticas como de uma grande variedade de indústrias. No entanto, verifica-se ainda um desinteresse generalizado por parte da população por

estas questões e consequentemente a legislação surge quando os efeitos nefastos já são notórios.

Por outro lado, deve ainda salientar-se que a origem dos compostos é diversa, tornando o problema em algo de complexa resolução. Após a revisão bibliográfica do tema verifica-se que um bom ponto de partida será, pois, conhecer os verdadeiros efeitos dos compostos que constituem os fármacos e dos seus derivados. Adicionalmente torna-se relevante aprimorar metodologias com o intuito de retratar o mais fidedignamente possível a realidade ambiental. Este conhecimento permitirá um melhor aconselhamento da sociedade, bem como permitirá a implementação de novos protocolos de regulação aquando da submissão de novos fármacos. Assim sendo, o impacte ambiental dos fármacos deve ser um alvo continuado de estudo dado a sua pertinência e relevância.

## **1.2. Justificação do tema**

Anualmente são utilizadas, a nível mundial, milhares de toneladas de compostos farmacologicamente ativos (Christen *et al.*, 2010; Jones *et al.*, 2003). Sendo fundamentais para a prevenção e tratamento de diversas patologias, os fármacos podem, no entanto, ocasionar efeitos indesejados sobre organismos não alvo (terrestres e aquáticos) alterando, consequentemente, a atividade e o equilíbrio dos ecossistemas (Celiz *et al.*, 2009; Ziyilan *et al.*, 2011). Não obstante os fármacos serem alvo de estudos com o intuito de avaliar parâmetros tais como segurança, eficácia e qualidade, só nos últimos anos é que têm vindo a ser monitorizados com a finalidade de determinar se, e de que forma, são capazes de afetar os diversos tipos de organismos e qual o seu verdadeiro impacte sobre a saúde ambiental (Boxall, 2004; Kumar *et al.*, 2010; Madureira *et al.*, 2010). Atualmente, sabe-se

que os fármacos surgem com imensa frequência no meio ambiente (Bila *et al.*, 2003; Knacker *et al.*, 2010; Lubick, 2010), no entanto, tal só se tornou possível com o recente desenvolvimento de técnicas analíticas mais sensíveis (Jones *et al.*, 2003) capazes de determinar concentrações tão baixas quanto as encontradas no ambiente, na ordem dos  $\mu\text{g}$  e dos  $\text{ng/L}$  (Christen *et al.*, 2010; Fent *et al.*, 2006; Mompelat *et al.*, 2009).

Os fármacos são considerados potenciais contaminantes ambientais pois, sendo compostos biologicamente ativos, uma vez disseminados no solo e/ou fontes de água superficiais e/ou do subsolo são capazes de induzir os mais diversos efeitos sobre os organismos (Jorgensen *et al.*, 2000). Contudo, a informação disponível sobre a sua ocorrência e a resposta dos organismos à exposição decorrente da utilização terapêutica dos fármacos é, ainda, muito escassa.

Acresce ainda que os fármacos podem disseminar-se no ambiente através de diferentes vias contaminando-o, assim, direta ou indiretamente. Entre as principais vias de disseminação e contaminação destacam-se: a emissão de resíduos durante o processo de fabrico, administração terapêutica e consequente excreção, rejeição de embalagens e/ou fármacos e utilização de estrume e biossólidos como fertilizantes (Caliman *et al.*, 2009; Kim *et al.*, 2007; Kummerer, 2009c). Convém, no entanto, salientar que, graças à regulamentação legislativa, a contribuição dos processos de fabrico para a contaminação ambiental é diminuta, particularmente na União Europeia (EU) e nos Estados Unidos da América (EUA) (Boxall *et al.*, 2003).

É ainda de considerar que alguns fármacos são fracamente metabolizados pelo organismo, o que conduz à sua eliminação sob a sua forma ativa aumentando assim o seu potencial impacte sobre as cadeias tróficas (Bila *et al.*, 2003; Fent *et al.*, 2006). Sabe-se, também, que a contaminação provocada pelos medicamentos de uso veterinário representa, regra geral, um problema agravado comparativamente à induzida pelos fármacos de uso

humano devido ao facto de, usualmente, os efluentes agropecuários serem depositados em fossas, e daí diretamente para o solo, sem qualquer tipo de tratamento prévio (Caliman *et al.*, 2009). Este processo é mais controlado quando se trata de ingestão de fármacos por humanos, na medida em que parte dos fármacos ou produtos resultantes do seu metabolismo quando excretados são encaminhados para as estações de tratamento de águas residuais (ETARs) (Stackelberg *et al.*, 2004), acabando por chegar, regra geral, em menores quantidades aos cursos de água (Boxall, 2004).

### **1.3. Objetivos**

Pretende-se com este trabalho elaborar uma monografia abrangente quanto ao conhecimento atual relativo ao tipo de efeitos e de esforços que têm vindo a ser desenvolvidos no sentido de, pelo menos, minorar a ação de compostos de uso farmacêutico no meio ambiente. Pretende-se, ainda, atribuir um ênfase especial às questões que se relacionam com a disseminação, eliminação e risco ecotoxicológico associado à administração de fármacos.

Tendo em consideração os objetivos do presente trabalho estudo, a metodologia utilizada na sua redação consiste, exclusivamente, numa revisão bibliográfica nas bases de dados de artigos e científicos publicados em revistas de editores internacionais, como a *PubMed* e a *Elsevier*.

## **1.4. Estrutura do trabalho**

Com o intuito de cumprir os objetivos propostos neste trabalho, o mesmo foi dividido em três capítulos cuja breve descrição se apresenta de seguida.

O primeiro consiste numa introdução na qual se apresenta a fundamentação na base da escolha do tema da presente monografia e qual a metodologia utilizada para na sua realização.

No segundo capítulo aborda-se uma revisão bibliográfica realizada em que se tratam temas como: o transporte e disseminação ambiental de fármacos, principais efeitos sobre várias classes de organismos não alvo, metodologia de eliminação dos fármacos nas Estações de Tratamento de Águas Residuais (ETAR) e, por último, a questão dos resíduos hospitalares (RH).

Finalmente, no terceiro capítulo apresenta-se uma discussão dos principais dados recolhidos na pesquisa bibliográfica, bem como um resumo conclusivo abordando as limitações atuais na área da contaminação ambiental pelos fármacos e necessidades futuras a suprir nesta temática.

## **CAPÍTULO II: DESENVOLVIMENTO**

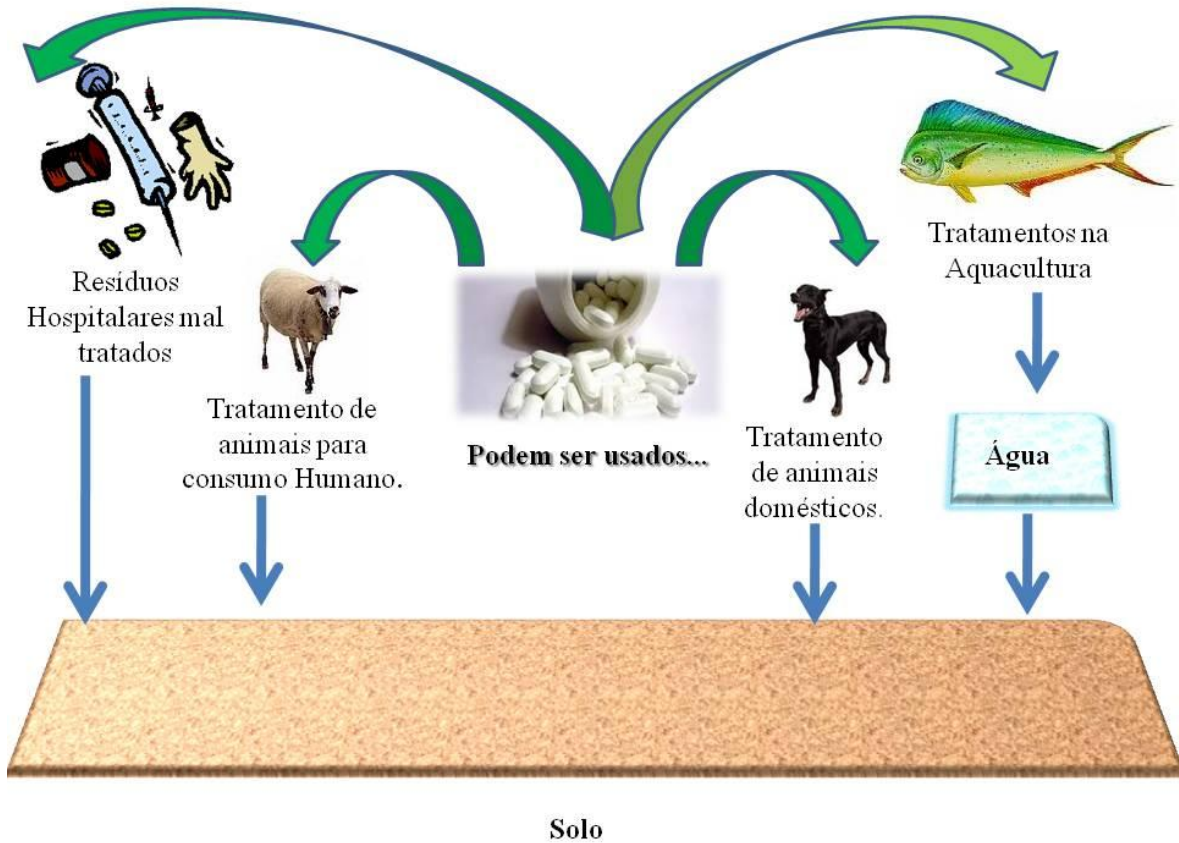
## 2.1. FÁRMACOS NO MEIO AMBIENTE

O número crescente de estudos e publicações científicas sobre o impacte ambiental dos fármacos e seus derivados (Caliman *et al.*, 2009; Carlsson *et al.*, 2006; Crane *et al.*, 2006; Ferrari *et al.*, 2004; Jjemba, 2002; Kumar *et al.*, 2010; Madureira *et al.*, 2010; Nikolaou *et al.*, 2007) tem demonstrado uma preocupação crescente com o destino ambiental de inúmeros compostos orgânicos utilizados na indústria farmacêutica, devido ao seu potencial como poluentes ambientais. Atualmente, na União Europeia (UE), a aprovação de novos agentes farmacológicos requer a avaliação dos potenciais riscos ambientais associados à sua utilização, bem como a apreciação dos aspetos habitualmente avaliados relacionados com a qualidade, segurança e eficácia (Laenge *et al.*, 2006). Não obstante os progressos crescentes na compreensão do destino e dos efeitos dos fármacos a nível ambiental (Knacker *et al.*, 2010), existem ainda muitos outros aspetos que necessitam de uma elucidação mais detalhada relativamente à potencial exposição destes compostos sobre os mais diversos organismos. Com efeito, são vários os fármacos detetados em diversos tipos de amostras ambientais (Crane *et al.*, 2006; Gibs *et al.*, 2007; Kim *et al.*, 2007; Knacker *et al.*, 2010; Lubick, 2010; Stackelberg *et al.*, 2004) nomeadamente: efluentes das estações de tratamento de águas residuais, fontes de água superficiais e do subsolo, solos, sedimentos, animais (Fent *et al.*, 2006) e plantas (Jjemba, 2002).

Os fármacos constituem um grupo extenso e diversificado de compostos orgânicos utilizados em quantidades elevadas um pouco por todo o mundo (Caliman *et al.*, 2009). Só a nível europeu encontram-se disponíveis no mercado mais de 3.000 princípios ativos (Christen *et al.*, 2010; Redshaw *et al.*, 2008) e à semelhança do que acontece para outros poluentes orgânicos, a fonte de contaminação dos ecossistemas pelos agentes terapêuticos é primordialmente antropogénica (Mompelat *et al.*, 2009). Uma vez que os fármacos têm

diferentes propriedades, e podem ou não ser excretados na mesma forma química que foram ingeridos, a contaminação dos ecossistemas por estes ocorre de forma contínua e não controlada (Nikolaou *et al.*, 2007; Ziylan *et al.*, 2011). Apesar dos estudos mais recentes indicarem que as concentrações dos fármacos detetados nas amostras ambientais são reduzidas (Bila *et al.*, 2003; Celiz *et al.*, 2009; Gibs *et al.*, 2007; Kim *et al.*, 2007), normalmente na ordem dos  $\mu\text{g/mL}$  ou dos  $\text{ng/mL}$  (Boxall, 2004; Carlsson *et al.*, 2006; Christen *et al.*, 2010; Fent *et al.*, 2006; Melo *et al.*, 2009; Mompelat *et al.*, 2009; Voulvoulis *et al.*, 2006), são várias as referências bibliográficas que demonstram que uma vasta gama destes compostos são persistentes e ubíquos no meio ambiente (Bila *et al.*, 2003; Caliman *et al.*, 2009; Crane *et al.*, 2006; Ferrari *et al.*, 2004; Jones *et al.*, 2003; Madureira *et al.*, 2010; Stackelberg *et al.*, 2004).

A preocupação com o impacte ambiental dos fármacos é de extrema relevância, pois muito embora os fármacos desempenhem um importante papel no tratamento e/ou prevenção de inúmeras patologias, podem induzir efeitos indesejados sobre organismos não alvo (Boxall, 2004; Celiz *et al.*, 2009; Christen *et al.*, 2010; Kim e Aga, 2007; Ziylan e Ince, 2011). Com efeito, é do conhecimento da comunidade científica que os fármacos são compostos orgânicos bioativos (Knacker *et al.*, 2010) com elevada atividade farmacológica que podem sofrer bioacumulação numa grande variedades de bio-organismos (Mompelat *et al.*, 2009). De facto, embora a maioria dos fármacos tenha resistência à bio-transformação, eles podem ser excretados numa forma ainda ativa, podendo acumular-se em outros organismos ou no ambiente. Isto leva a uma espécie de círculo vicioso, tal como se pode observar na Figura 2.1., onde se representa a aplicação de fármacos a nível veterinário, estes podem ficar bio-acumulados em animais para consumo humano, e na contaminação de águas e solo.



**Figura 2.1.** – Aplicação e destino dos fármacos no meio ambiente (adaptada de Boxall, 2004).

O uso excessivo de alguns fármacos, como é o caso dos antibióticos (Baquero *et al.*, 2008; Jones *et al.*, 2003; Kim *et al.*, 2007; Kummerer, 2009a; 2009b) e compostos capazes de alterar a regulação endócrina (Caliman *et al.*, 2009; Falconer *et al.*, 2006; Nikolaou *et al.*, 2007), agrava o impacte ambiental dos mesmos, o que leva a que estas classes de agentes terapêuticos mereçam especial atenção. Muito embora os fármacos tenham na sua maioria uma resistência à bio-transformação é necessário ter em atenção não só o impacte dos mesmos no meio ambiente bem como dos seus metabolitos. Após a sua administração, os fármacos são metabolizados pelos organismos ulteriormente à sua excreção com a consequente formação de metabolitos (Fent *et al.*, 2006; Kummerer, 2009c), metabolitos estes potencialmente mais tóxicos para o meio ambiente do que os respetivos compostos parentais. Pelo apresentado, facilmente se compreende que a

excreção constitui uma das principais formas de introduzir no meio ambiente uma multiplicidade de compostos. Contudo, esta diversidade de compostos nem sempre é devidamente considerada nos estudos efetuados para avaliação do risco e toxicidade ambiental dos fármacos. Embora a excreção seja uma das principais formas de contaminação do ambiente por fármacos, dada a miríade de aplicações, são inúmeras as vias através das quais os fármacos e respetivos metabolitos penetram nos diferentes ecossistemas (Boxall, 2004; Kim *et al.*, 2007; Madureira *et al.*, 2010) afetando-os, de forma mais ou menos prejudicial, em qualquer nível da hierarquia biológica (célula, órgão, organismo e/ou população) (Bila *et al.*, 2003). Mais ainda, os níveis de contaminação ambiental por fármacos variam consideravelmente de país para país (Fent *et al.*, 2006; Kummerer, 2009c), não só devido aos diferentes padrões de consumo mas também às técnicas de eliminação utilizadas. O Dicloro-Difenil-Tricloroetano (DDT), por exemplo, é um inseticida que nos anos 50 foi amplamente usado na erradicação da malária. Em países como a África verificou-se que os autóctones utilizavam-nos para o tratamento das suas culturas, dado o seu elevado poder inseticida. Alguns anos mais tarde determinou-se que possui efeitos cancerígenas e interfere com a vida animal. Uma vez que pode ser facilmente transportado por ar e infiltrar-se no solo e aquíferos, é possível que a sua bioacumulação em peixes e aves, leve portanto a um aumento da contaminação em humanos (Ferraz, 2002).

Atualmente, contudo, têm vindo a ser realizados esforços a nível mundial com o intuito não só de adequar a legislação vigente à necessidade de preservação do meio ambiente, bem como, com a finalidade de desenvolver métodos analíticos suficientemente sensíveis para uma determinação mais acurada dos níveis de fármacos e respetivos metabolitos presentes nos diferentes meios.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) não publicita dados exatos relativamente à quantidade total de fármacos consumidos a nível mundial. Com efeito, o consumo e administração dos agentes terapêuticos varia consideravelmente de país para país. Todavia, sabe-se que os fármacos mais usualmente encontrados no meio ambiente pertencem a diferentes classes terapêuticas, apresentadas na Tabela 2.1, com ou sem prescrição médica, donde se destacam os anti-inflamatórios, os antibióticos, esteroides sintéticos, reguladores lipídicos,  $\beta$ -bloqueadores, antidepressivos e ainda alguns agentes citostáticos (Calisto *et al.*, 2009; Jones *et al.*, 2006; Nikolaou *et al.*, 2007; Ziylan *et al.*, 2011). Entre os agentes terapêuticos presentes no meio ambiente destacam-se o diclofenac, o ácido clofíbrico, o acetaminofeno, a carbamazepina, a fluoxetina e o estradiol (Fent *et al.*, 2006; Nikolaou *et al.*, 2007).

**Tabela 2.1.** - Principais classes farmacológicas presentes no meio ambiente (adaptado de Monteiro, 2009).

Classes de fármacos	Presença ambiental
<p><b>Analgésicos</b></p> <p>e</p> <p><b>Anti-inflamatórios</b></p>	<p>São fármacos adquiridos com ou sem prescrição médica, sendo os mais conhecidos o acetaminofeno (paracetamol) e o ácido acetilsalicílico (aspirina), bem como o diclofenac ou o ibuprofeno. Temes (1999; <i>vide</i> Heberer, 2002) documentou valores de diclofenac, indometacina, ibuprofeno, naproxeno, cetoprofeno e fenazona em efluentes de ETAR com concentrações acima de 1 g/L. À exceção do cetoprofeno, os restantes compostos foram também encontrados em águas superficiais em concentrações mais reduzidas. A presença de ácido acetilsalicílico, foi documentada, em concentrações abaixo de 1 g/L em efluentes de ETAR, bem como concentrações em rios abaixo de 0,14 g/L.</p>
<p><b>Antibióticos</b></p>	<p>A presença de antibióticos no ambiente é desde há muito relatada em vários estudos científicos. Compostos como, por exemplo, sulfametoxazol, sulfametoxina, diferentes sulfonamidas, dehidro-eritromicina, foram detetados em ETAR, águas residuais e águas subterrâneas. O elevado uso de antibióticos (muitas vezes de forma indiscriminada), associado à sua conseqüente libertação no ambiente, é a principal causa do aumento da resistência bacteriana, exacerbada pelo facto desta resistência ser mantida mesmo na ausência de antibiótico, ou seja, este fenómeno é irreversível. Assim sendo, a ocorrência natural de resistência a antibióticos nas populações bacterianas poderá causar graves problemas de saúde pública e ambiental, sendo que este facto poderá ainda, ser considerado um indicador da potencial presença de outros resíduos de medicamentos no ambiente.</p>

**Antiepiléticos**

Heberer (2002) salienta a presença do antiepilético carbamazepina em amostras de ETAR municipais e águas superficiais em diferentes estudos. Outro epiléptico, a primidona, foi também detetado em amostras de efluentes de ETAR e águas superficiais em concentrações superiores a 635 ng/L na Alemanha.

---

**$\beta$ -bloqueadores**

Vários  $\beta$ -bloqueadores, tais como metoprolol, propranolol, betaxolol, bisoprolol e nadolol, foram detetados em efluentes de ETAR municipais. Destes, apenas o metoprolol, propranolol e bisoprolol foram encontrados em amostras de águas superficiais, em concentrações reduzidas. No entanto, Sacher (2001; *vide* Heberer 2002) documentou a presença de sotalol em concentrações máximas de 560 ng/L em três amostras de águas subterrâneas em Baden-Wurttemberg, Alemanha.

---

**Reguladores  
lipídicos**

O ácido clofíbrico, um metabolito ativo dos reguladores lipídicos, foi um dos primeiros compostos a ser documentado como um resíduo de medicamento presente em afluentes e efluentes de ETAR, bem como em águas subterrâneas. Atualmente, continua a ser um dos compostos mais frequentemente analisados em estudos de monitorização de resíduos de medicamentos (Silva, 2010; Tambosi, 2008).

---

**Contrastantes**

Na revelação da maioria das imagens de raio-X utiliza-se pelo menos um dos seguintes compostos: diatrizoato, iohexol, iopamidol, iopromida e iomeprol, devido às suas características de contraste (Rojas *et al.*, 2002). Estes compostos foram detetados em efluentes de ETAR e em amostras de águas superficiais. Estes compostos são relativamente persistentes no meio aquático e são facilmente encontrados em aquíferos subaquáticos.

---

**Esteroides  
sintéticos**

Os esteroides sintéticos são frequentemente prescritos como contraceptivos orais, bem como, medicamento de crescimento

---

veterinário ou para melhoria da condição física em atletas. A presença da hormona 17  $\alpha$ -etinilestradiol em águas para consumo e águas residuais foi detetada em vários estudos, embora em concentrações relativamente baixas ( $< 7$  ng/L). Adicionalmente, tem-se verificado a ocorrência de hormonas como o estrogénio, bem como, um novo tipo de disruptores endócrinos denominados: Agentes Hormonais Ativos (HAAs), nos quais se incluem muitos dos poluentes industriais como as dioxinas e furanos, os bifenilos policlorados (PCB), os pesticidas orgânicos, os ftalatos e bisfenol-A. Alguns autores (Horta, 2005; Bila et al., 2003) referem que, os vários tóxicos que partilham um mesmo modo de ação, mesmo presentes em concentrações reduzidas, poderão ter efeitos sinérgicos.

---

#### **Citostáticos**

Drogas citostáticas são frequentemente utilizadas em quimioterapias, sendo produzidos resíduos quase exclusivamente em unidades de prestação de cuidados de saúde. Atuando como agentes não específicos, têm o potencial de agir quer como poluentes agudos; quer como poluentes crónicos, sendo considerados mutagénicos /carcinogénicos/ teratogénicos. O facto de compostos como a iofosfamida e ciclofosfamida terem sido já documentados em efluentes indica que estes compostos são capazes de atingir o ambiente.

---

#### **Outros**

Outros medicamentos, como os broncodilatadores salbutamol, terbutalina, clenbuterol e fenoterol foram detetados em concentrações  $< 20$  ng/L em efluentes de ETAR. Foram ainda detetados em águas superficiais variados compostos, como cimetidina e ramitidina, diltiazem, enalapril, metformina (antidiabético) ou o antidepressivo fluoxetina.

---

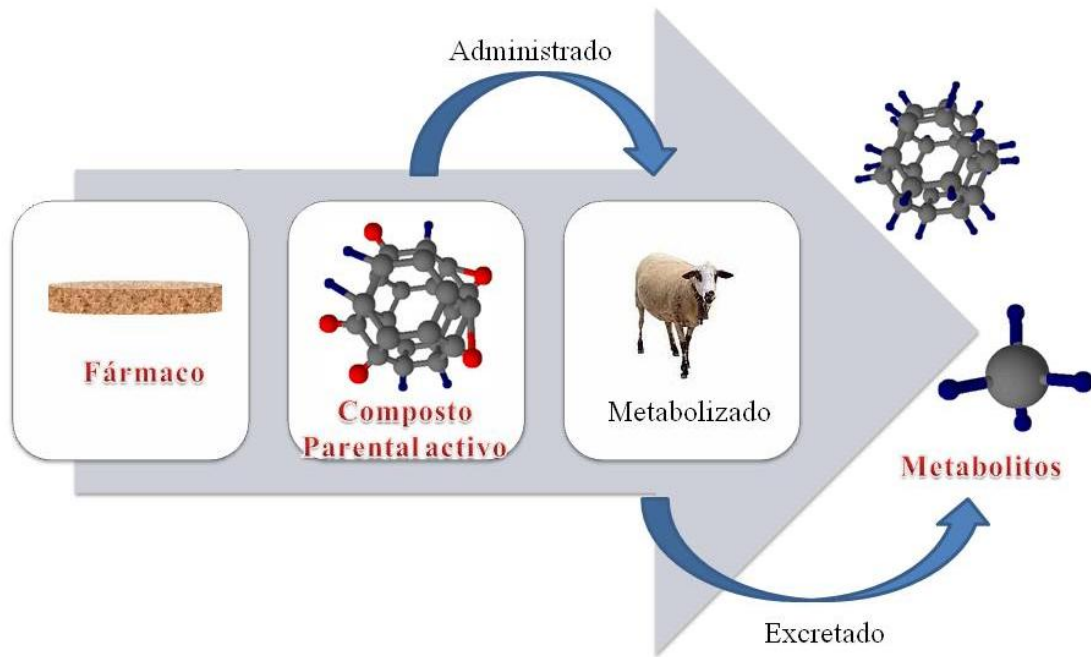
### **2.1.1. Transporte e disseminação ambiental**

Os fármacos, bem como os seus metabolitos, são libertados para o meio ambiente entrando, assim, nos mais diversos ecossistemas através de vias distintas (Boxall, 2004; Caliman *et al.*, 2009; Christen *et al.*, 2010; Fent *et al.*, 2006; Henschel *et al.*, 1997; Kim *et al.*, 2007; Kumar *et al.*, 2010; Kummerer, 2009c; Madureira *et al.*, 2010; Nikolaou *et al.*, 2007). Entre as principais vias de entrada no meio ambiente salientam-se três:

- a administração dos fármacos;
- a sua produção;
- a sua eliminação/excreção.

Adicionalmente dever-se-á salientar que o organismo ao qual um determinado fármaco é administrado contribui igualmente para a forma pelo qual esse fármaco é introduzido no meio ambiente.

Das três principais vias de entrada de um fármaco no ambiente é necessário dar uma especial atenção à excreção (Jjemba, 2002; Kummerer, 2001; Madureira *et al.*, 2010; Nikolaou *et al.*, 2007). Após a administração, os fármacos são absorvidos, metabolizados e posteriormente excretados para o sistema de esgotos (Bila *et al.*, 2003; Boxall, 2004; Carlsson *et al.*, 2006; Fent *et al.*, 2006; Kim *et al.*, 2007; Mompelat *et al.*, 2009; Ziylan *et al.*, 2011) sob a forma de compostos parentais, possíveis metabolitos, hidrolisados e/ou conjugados com moléculas polares, como se pode observar na Figura 2.2.

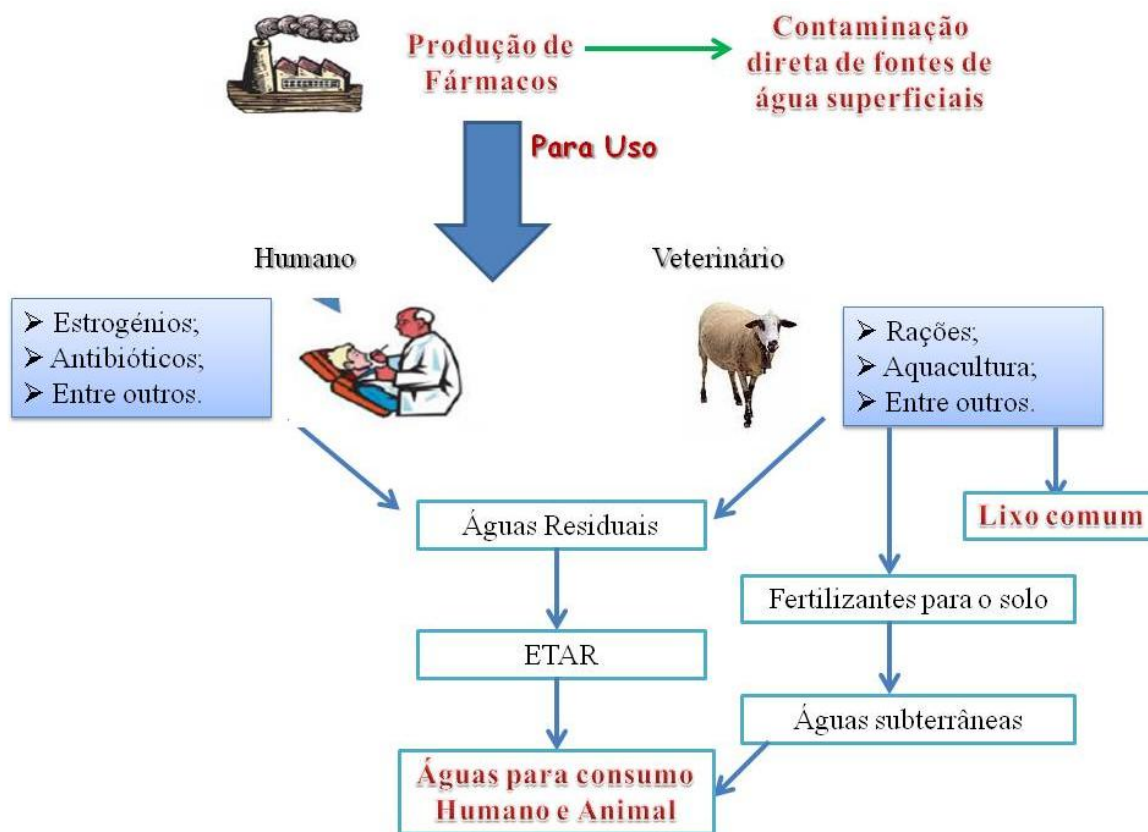


**Figura 2.2.** – Excreção dos fármacos e metabolitos para o meio ambiente.

A taxa de excreção da substância parental depende do fármaco, da dosagem, bem como, do organismo ao qual é administrada (Melo *et al.*, 2009). Sabe-se, contudo, que entre 40 e 90% do composto administrado é excretado sob a sua forma parental (Jones *et al.*, 2003). Os compostos excretados são, pois, transportados através dos sistemas de esgotos até uma ETAR, como se observa na Figura 2.3, onde são, na maioria dos casos, submetidos a processos convencionais de tratamento (Stackelberg *et al.*, 2004). Todavia, os processos comumente utilizados para tratamento das águas residuais não são suficientemente eficientes para permitir a total e completa remoção destes compostos dada a sua ação e/ou estrutura química (Caliman *et al.*, 2009; Christen *et al.*, 2010; Fent *et al.*, 2006; Jones *et al.*, 2003; Nunes, 2006). Com efeito, existem estudos (Bila *et al.*, 2003; Nikolaou *et al.*, 2007) que demonstram que muitos fármacos são persistentes no meio ambiente não sendo, pois, completamente eliminados nos tratamentos da ETAR. Uma vez no meio ambiente, os fármacos disseminam-se podendo ser detetados no ar, na água, no

solo e nos sedimentos (Boxall, 2004). O seu destino e efeito dependem das suas características estruturais e propriedades físico-químicas tais como fotossensibilidade, biodegradabilidade e lipofilicidade (Ferrari *et al.*, 2004; Melo *et al.*, 2009).

A esta situação acresce ainda que os fármacos cujo prazo de validade expirou ou se encontrem em quantidade desnecessária são frequentemente eliminados pela maioria da população através da rede de saneamento, via rejeição direta nas canalizações das habitações, ou através da rede de recolha de resíduos urbanos. Deste modo, os fármacos encontram uma nova via de entrada no meio ambiente capaz de contaminar tanto o solo como fontes de água (Fent *et al.*, 2006; Henschel *et al.*, 1997; Jones *et al.*, 2003; Nikolaou *et al.*, 2007)



**Figura 2.3.** – Vias de contaminação do meio ambiente pelos fármacos e seus metabolitos.

Por outro lado, os fármacos utilizados na medicina veterinária apresentam ainda mais vias de entrada no meio ambiente. A contaminação através da criação intensiva de gado representa uma das principais vias de transporte de fármacos de uso veterinário (Caliman *et al.*, 2009). Com efeito, sabe-se que a alimentação desperdiçada pelos animais de criação intensiva e que contém, regra geral, agentes terapêuticos, pode ser rejeitada como lixo ou ser desaproveitada durante os processos de higienização das instalações ou em episódios de chuvas intensas (Jjemba, 2002). Acrescente-se ainda a contaminação das fontes de água por aplicação direta de fármacos, nomeadamente antibacterianos, tal como acontece nas aquaculturas (Boxall, 2004; Carlsson *et al.*, 2006; Mompelat *et al.*, 2009) e facilmente se verifica que as fontes de contaminação do ambiente por fármacos de uso veterinário é muito vasta.

Todavia, a contaminação ambiental via administração de agentes terapêuticos não cessa aqui. É ainda necessário considerar o hipótese de ocorrer vazamento de tanques sépticos onde os dejetos animais são armazenados (Caliman *et al.*, 2009) e ainda o facto de os dejetos animais e os biossólidos resultantes do tratamento das águas residuais terem aplicação como fertilizantes, sendo portanto introduzidos nos solos aráveis (Boxall, 2004; Carlsson *et al.*, 2006; Celiz *et al.*, 2009). Desta forma, os agentes terapêuticos são capazes de contaminar não só o solo bem como fontes de água no subsolo, particularmente quando os agentes em questão são fracamente adsorvidos pelos coloides presentes no solo (Jjemba, 2002). Mais ainda, as unidades prestadoras de cuidados de saúde contribuem também, e de forma muito particular, para a introdução de fármacos no meio ambiente (Kummerer, 2009c; Nikolaou *et al.*, 2007; Nunes, 2006). As Unidades Prestadoras de Cuidados de Saúde (UPCS), com especial ênfase dos hospitais, libertam para o meio ambiente não só fármacos e respetivos derivados bem como halogéneos com capacidade de adsorção a compostos orgânicos, resultando daí espécies com capacidade teratogénica (Kummerer *et*

*al.*, 1998). No entanto, a influência das unidades prestadores de cuidados de saúde na introdução de fármacos no meio ambiente não termina aqui, é ainda necessário mencionar que estas são ainda responsáveis pela introdução ambiental de compostos mutagénicos e/ou carcinogénicos, em concentrações que variam entre os 5 e os 50 µg/L (Kummerer, 2001), como é o caso da ciclofosfamida, um composto antineoplásico (Steger-Hartmann *et al.*, 1997). Uma vez que, atualmente, alguns destes agentes antineoplásicos são administrados por via oral, a sua presença em águas residuais residenciais começa a ser mais pronunciada (Johnson *et al.*, 2008; Mompelat *et al.*, 2009).

Por fim, tal como observa na Figura 2.3, é ainda necessário referir que durante o processo de produção de agentes terapêuticos pode ocorrer libertação de resíduos que, em última instância, atingem fontes de água superficiais (Boxall, 2004; Mompelat *et al.*, 2009; Ziylan *et al.*, 2011). No entanto, esta parece ser uma via de menor importância comparativamente ao uso indiscriminado e contínuo, excreção e eliminação imprópria dos fármacos, independentemente de serem para uso humano ou animal (Jones *et al.*, 2003; Kummerer, 2009c).

### **2.1.2. Avaliação do risco ambiental dos fármacos**

O estudo dos potenciais riscos ambientais é, atualmente, prática corrente nos laboratórios das indústrias farmacêuticas, traduzida pelos sistemas de segurança ambiental e monitorização do impacte sobre a saúde. Dado tratarem-se de compostos com atividade biológica inerente, o risco associado à sua presença no meio ambiente deve ser considerado não só em função da sua ação mas também em função do seu tempo de exposição (Biniecka *et al.*, 2005).

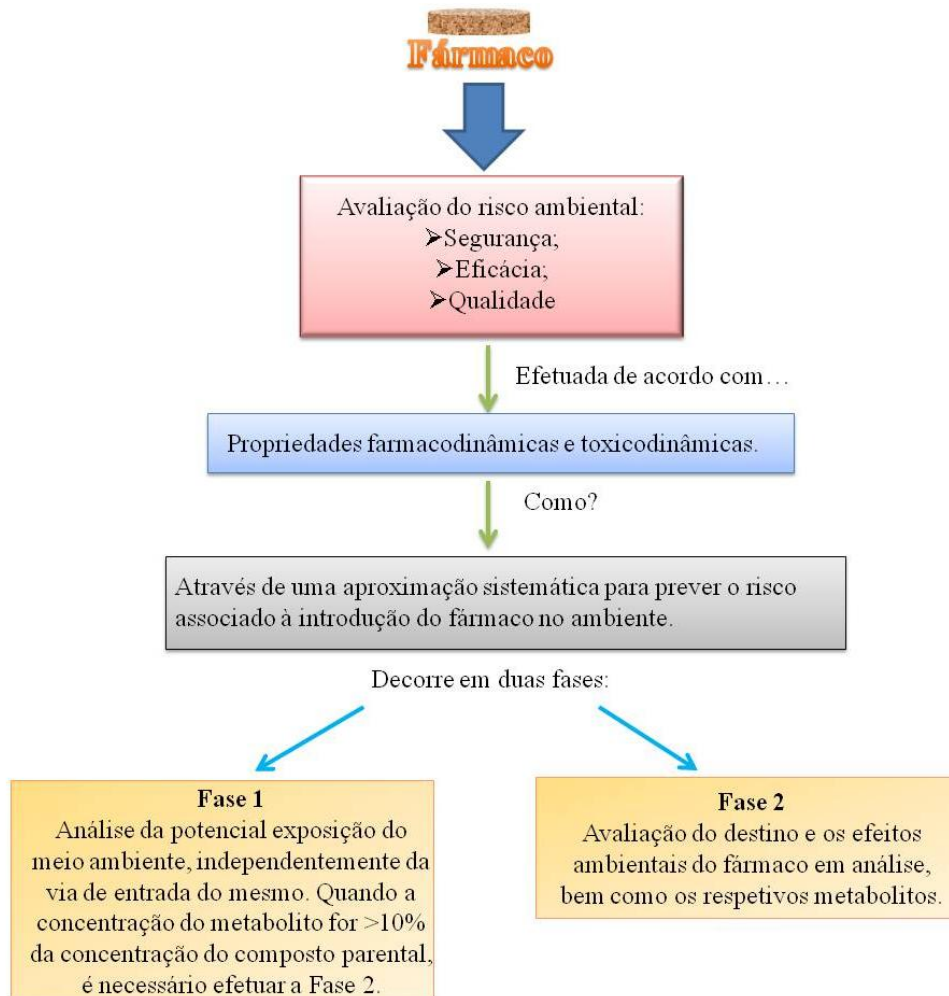
Na UE, a aprovação de novos fármacos, quer destinados a uso humano; quer para uso animal, requer a avaliação dos potenciais riscos ambientais relacionados com o seu uso para além da avaliação da sua segurança, eficácia e qualidade, e encontra-se devidamente regulamentada pela Agência Europeia de Medicina (EMEA, 2006).

As diretrizes iniciais da EMEA requeriam apenas uma notificação de qualquer risco ambiental sem requisitarem especificações sobre medidas a tomar no caso de tais riscos serem de fato verificados. No entanto, as diretrizes mais recentes (EMEA, 2006) apontam a avaliação do risco ambiental como um objetivo a ser cumprido ao qual se devem seguir, se necessário, medidas para minimizar esse risco. Não devemos, contudo, esquecer que a determinação do risco ambiental deve ser sempre avaliada no contexto do benefício terapêutico do fármaco (Laenge *et al.*, 2006).

De acordo com o conceito descrito por Lange *et al.* (2002), as propriedades farmacodinâmicas e toxicodinâmicas de um composto podem facilitar a seleção dos organismos e dos testes mais relevantes para a avaliação toxicológica desse mesmo composto. Todavia não se deverá esquecer que os alvos sobre os quais esse fármaco exerce ação podem diferir entre os mamíferos e outras espécies, sejam elas de vertebrados ou invertebrados. Por outro lado, o grupo de Huggett (2003) desenvolveu um modelo que lhes permitiu, com base na concentração terapêutica plasmática de um fármaco na espécie humana, estimar a resposta que seria verificada nos peixes. Estas abordagens, ainda que teóricas, serviram, no entanto, como base para o desenvolvimento de estratégias de avaliação de risco ambiental mais específicas e melhor direcionadas (Laenge *et al.*, 2006).

Atualmente, foi desenvolvida uma aproximação sistemática capaz de prever o risco associado à introdução de fármacos no meio ambiente (Carlsson *et al.*, 2006; Celiz *et al.*, 2009). As diretrizes da EMEA (2006) e da *Food e Drug Administration* (FDA, 1998)

determinam que a análise do risco ambiental deve ser efetuada em 2 fases distintas , tal como se observa na Figura 2.4.



**Figura 2.4.** – Esquema de avaliação do risco ambiental dos fármacos e metabolitos no ambiente.

➤ Na fase I (Laenge *et al.*, 2006) pretende-se efetuar uma estimativa da exposição, isto é, analisar a potencial exposição do meio ambiente a um dado fármaco independentemente da sua via de administração - forma farmacológica, metabolismo e excreção. Dependendo do limite de ação do fármaco, a avaliação do risco pode ser dada por terminada ou, pelo contrário, ser necessário prosseguir.

➤ Quando a concentração de qualquer metabolito formado for superior a 10% da concentração do composto parental a avaliação do risco deve passar à fase II (Celiz *et*

*al.*, 2009). Na fase II avaliar-se-á, então, o destino e os efeitos ambientais do fármaco sob análise e respetivos metabolitos (Christen *et al.*, 2010).

De uma forma resumida e de acordo com a EMEA (2006) pode dizer-se que a avaliação do risco inicia-se com o cálculo da Concentração Ambiental Prevista (*Predicted Environmental Concentration* - PEC), também designada de Concentração Introdutória Esperada (*Expected Introductory Concentration* - EIC) pela FDA (Ferrari *et al.*, 2004). Após o seu cálculo e de acordo com o valor obtido determina-se se é ou não necessário prosseguir com a monitorização e a avaliação de risco. Deste modo, se o valor calculado para a PEC for inferior a 1 µg/L, diz-se que não é necessário prosseguir com a monitorização e a avaliação de risco, no entanto, se for superior é imprescindível recolher dados sobre o destino ambiental e testes ecotoxicológicos (Kim *et al.*, 2007). Adicionalmente, e se o fármaco foi bioacumulável é ainda essencial efetuar testes de longa duração.

A nível europeu, a caracterização de risco engloba as duas fases anteriores, bem como, quando o valor de PEC calculado é superior a 0,01 µg/L (Ferrari *et al.*, 2004; Stuer-Lauridsen *et al.*, 2000), efetuar o cálculo da Concentração Prevista de Não-Efeito (*Predicted No-Effect Concentration* - PNEC). Deste modo a caracterização de risco é apresentada sob a forma de uma razão PEC/PNEC denominada quociente de risco (Carlsson *et al.*, 2006). Sabe-se que a probabilidade de efeitos adversos aumenta proporcionalmente com esta razão, devendo as entidades reguladoras determinar qual o valor que implica que posteriores avaliações ou redução do risco devam ser efetuadas. Todavia, de acordo com as diretrizes estabelecidas pela Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (*Organization for Economic Cooperation e Development* - OECD), quando a razão PEC/PNEC é superior a 1 µg/L devem ser realizados testes ecotoxicológicos adicionais (Ferrari *et al.*, 2004; Kim *et al.*, 2007). Alguns compostos são

considerados exceções e, como tal, podem não estar sujeitos a avaliação de risco ambiental de fase II. Por exemplo, as vitaminas, os aminoácidos, os eletrólitos, as proteínas, os hidratos de carbono, bem como produtos medicinais e vacinas, dada a sua natureza, não representam um risco ambiental significativo pelo que não se efetua a fase II de avaliação de risco (EMEA, 2006; Agerstre *et al.*, 2011). Todavia, compostos altamente lipofílicos ou capazes de alterações endócrinas, são sempre submetidos a avaliação de fase II, independentemente da quantidade de fármaco presente no meio ambiente (Christen *et al.*, 2010). Com efeito, a EMEA reconhece que o limite de 0,01 µg/L não pode ser aplicado a determinados fármacos, dada a sua especificidade e ação, como é o caso das hormonas sintéticas que são capazes de induzir efeitos adversos ainda que em concentrações vestigiais (Christen *et al.*, 2010).

É de referir que estas diretrizes estão, face aos constantes desenvolvimentos científicos, em permanente atualização. Com efeito, as diretrizes foram alteradas significativamente desde o seu estabelecimento em 1994/1995 (EMEA 1995). Como principais modificações destaca-se a introdução de uma estratégia experimental dividida em 2 fases, a implementação de estudos de bioacumulação em peixes, de testes ecotoxicológicos de longa duração e de estudos de degradação de fármacos no solo, o cálculo da PEC por entidades que não as indústrias farmacêuticas e estudos de distribuição e degradação de longa duração em sedimentos aquáticos (Laenge *et al.*, 2006). Deverá, pois, ser sempre recolhido o máximo de informação aquando destes estudos de forma a possibilitar uma melhor compreensão dos potenciais efeitos que determinado fármaco pode induzir sobre o meio ambiente.

## 2.2. AVALIAÇÃO DO IMPACTE AMBIENTAL DOS FÁRMACOS

Os fármacos constituem um grande e diverso grupo de compostos orgânicos utilizados em grandes quantidades um pouco por todo o mundo (Voulvoulis *et al.*, 2004). Atualmente, e considerando apenas a UE, estão disponíveis mais de 3.000 compostos ativos no mercado (Calisto *et al.*, 2009). Os primeiros relatos relativos à incompleta remoção de fármacos nas ETAR datam das décadas de 60 e 70. No entanto, e apesar dessas descobertas indicarem os fármacos como um grupo de compostos contaminantes do meio ambiente, esta temática não atraiu particular interesse até à década de 90, época em que foi descoberto que alguns compostos têm a capacidade de interferir com os ecossistemas ainda que em concentrações na ordem dos ng/L (Halling-Sorensen *et al.*, 1998). Foi igualmente nesta década que surgiram os primeiros métodos analíticos otimizados para a quantificação de fármacos em amostras ambientais permitindo a determinação de concentrações muito reduzidas destes compostos nos meios aquáticos (Holm *et al.*, 1995; Snyder *et al.*, 1999). Desde então, e como consequência dos vários estudos publicados a relatar a ocorrência destes compostos no meio ambiente bem como das quantidades elevadas de fármacos produzidos, do seu uso e da sua diversidade, a presença de compostos ativos e respetivos metabolitos no meio ambiente (Voulvoulis *et al.*, 2004) a presença de fármacos no meio ambiente tem vindo a ser considerada como uma das principais preocupações das ciências ambientais (Boxall, 2004; Carlsson *et al.*, 2006; Halling-Sorensen *et al.*, 1998). Apesar do número crescente de publicações científicas sobre este tema que se tem observado nos últimos anos, muito existe ainda por esclarecer sobre as transformações ambientais, destino e efeitos desta classe de compostos. Adicionalmente, e tendo em consideração que os fármacos não surgem isoladamente no ambiente mas sim sob a forma de misturas

complexas, alguns estudos têm vindo a demonstrar que a toxicidade dos agentes terapêuticos sobre organismos não alvo pode ser devida a concentrações ambientalmente relevantes devido aos seus efeitos combinados e sinérgicos (Fent *et al.*, 2006; Madureira *et al.*, 2010; Mompelat *et al.*, 2009; Nikolaou *et al.*, 2007; Quinn *et al.*, 2009).

Por todo o mundo, fármacos tais como antibióticos, hormonas, anestésicos e anti-inflamatórios entre outros, foram já detetados no meio aquático e no meio terrestre (Bila *et al.*, 2003). Muito embora as suas concentrações no meio ambiente sejam, regra geral, reduzidas (Boxall, 2004; Fent *et al.*, 2006; Jones *et al.*, 2003), este tipo de compostos é de interesse ecológico dados os seus potenciais efeitos adversos a longo prazo, tanto sobre os humanos como sobre a vida animal e vegetal (Carlsson *et al.*, 2006; Celiz *et al.*, 2009; Halling-Sorensen *et al.*, 1998).

Os fármacos desempenham um papel importante no tratamento e prevenção da doença tanto no homem como nos animais sendo desenvolvidos de forma a serem suficientemente resistentes e ativos, mantendo as suas propriedades químicas, com vista ao seu fim terapêutico (Jjemba, 2002; Nunes, 2006). Acrescente-se ainda que, do ponto de vista não ambiental, os fármacos são compostos diferentes de outros químicos, tais como pesticidas e herbicidas, mas, no entanto, só muito recentemente têm sido encarados como poluentes (Halling-Sorensen *et al.*, 1998). No entanto, entre 50 a 90% dos fármacos administrados são excretados sem sofrer alterações persistindo, desta forma, no ambiente (Boxall *et al.*, 2003; Caliman *et al.*, 2009; Crane *et al.*, 2006). Por exemplo, sabe-se que o uso desenfreado de antibióticos acarreta dois problemas ambientais. Por um lado, a contaminação dos recursos naturais e, por outro, o desenvolvimento de resistência por parte de alguns microrganismos. Com efeito, sabe-se que uma dada estirpe bacteriana que habite num determinado ecossistema que contenha concentrações ainda que muito

reduzidas de antibióticos pode adquirir resistência a esse antibiótico (Baquero *et al.*, 2008; Bila *et al.*, 2003; Kim *et al.*, 2007).

Na maior parte dos estudos efetuados, a eficiência da remoção de fármacos durante o processo de tratamento de águas é determinada pela avaliação do desaparecimento do composto parental e não pela formação de produtos secundários (Celiz *et al.*, 2009; Kummerer, 2009c; Mompelat *et al.*, 2009). De facto verifica-se que se tem vindo a dispensar pouca atenção na identificação, para não falar na quantificação, dos produtos de transformação originados durante os processos de tratamento de águas residuais (Nikolaou *et al.*, 2007). De igual forma, escasseiam também estudos relativos ao destino e ocorrência dos metabolitos, excretados tanto pelo homem como pelos animais, resultantes da metabolização do composto parental (Celiz *et al.*, 2009; Kummerer, 2001;2009c; Nunes, 2006). Contudo, a nível europeu, têm vindo a ser estabelecidas diretrizes (EMEA , 2006) com o intuito de reportar concentrações totais de fármacos (soma da concentração do composto parental e da concentração dos respetivos metabolitos) que são excretados para o meio aquático e terrestre. Tem também vindo a ser desenvolvida uma abordagem sistemática com o intuito de prever o risco associado à entrada de fármacos no meio ambiente, de tal forma que qualquer metabolito com concentração superior a 10% da concentração do composto parental seja investigado. Acresce ainda que os metabolitos persistentes devem ser igualmente considerados na avaliação de risco, uma vez que os efeitos resultantes da exposição a uma mistura de composto parental e respetivos metabolitos podem ser consideravelmente distintos dos observados com base em testes de toxicidade nos quais apenas um determinado composto é avaliado (Celiz *et al.*, 2009).

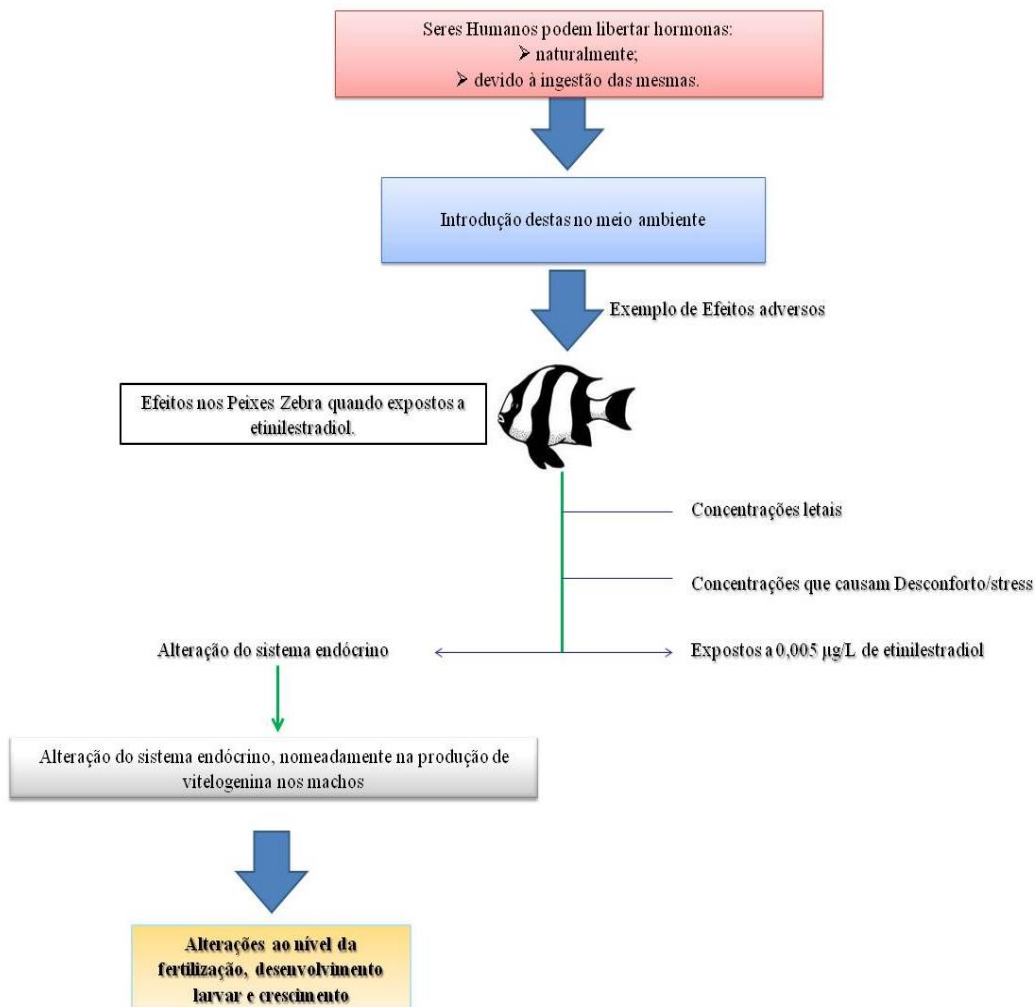
Deve ainda ser salientado que os metabolitos resultantes dos fármacos não têm uma origem exclusivamente biótica, isto é, podem também existir derivados farmacológicos tóxicos derivados de tratamentos abióticos como por exemplo cloração, ozonação,

exposição a radiação ultravioleta utilizados na desinfecção ou em processos de oxidação avançados durante o tratamento de águas residuais (Melo *et al.*, 2009). A título de exemplo, sabe-se que durante a cloração de águas residuais que contêm acetaminofeno são formados, pelo menos, 2 produtos de transformação, benzoquinona e uma imina dela derivada, cuja toxicidade é superior à do composto parental (Bedner *et al.*, 2006). Por outro lado, a degradação abiótica dos fármacos, devida à exposição solar, pode levar à formação de produtos resultantes da fotodegradação desses mesmos fármacos com atividade biológica (Celiz *et al.*, 2009). Com efeito, os produtos resultantes da fotodegradação da robenidina possuem uma ação antimicrobiana semelhante à do composto parental (Hansen *et al.*, 2009).

### **2.2.1. Fauna**

Dado que, independentemente da via de entrada dos fármacos e derivados no meio ambiente, eles afetam a vida aquática, é relevante avaliar os seus efeitos na fauna aquática. O sistema endócrino humano é complexo e inevitavelmente parte das hormonas produzidas terão como destino os cursos de água. No entanto, é do conhecimento científico que os vertebrados aquáticos são altamente sensíveis à modulação endócrina, particularmente através da exposição aos estrogénios, sejam eles excretados naturalmente pelas mulheres ou os resultantes do seu consumo oral (Crane *et al.*, 2006). Sabe-se, por exemplo, que a exposição do peixe zebra a 0,005 µg/L de etinilestradiol, descrita na Figura 2.5, aumenta o tempo de desenvolvimento embrionário e que se observa a indução da vitelogenina nos machos da truta arco-íris quando presente em níveis na ordem dos 0,0001 µg/L (Carlsson *et al.*, 2006). Foi também verificado pelos mesmos autores que determinadas espécies de

peixes no Reino Unido apresentavam características de intersexo a jusante das ETAR devido à exposição aos estrogénios. Adicionalmente, as diferentes espécies de peixes são ainda sensíveis a outras hormonas sexuais (Zerulla *et al.*, 2002) bem como, aos bloqueadores dos recetores  $\beta$ -adrenérgico. Esta sensibilidade pode manifestar-se de diferentes formas, sendo que quando diz respeito à redução da fecundação os estudos efetuados em fases precoces da vida dos peixes poderão não avaliar devidamente estes efeitos. Mais ainda, os efeitos adversos dos estrogénios não afetam apenas os peixes. Com efeito, a exposição aos estrogénios é também capaz de induzir efeitos adversos sobre os invertebrados ainda que em concentrações da ordem dos ng/L ou ainda menores (Crane *et al.*, 2006).



**Figura 2.5.** – Efeitos da introdução de hormonas, como o etinilestradiol no peixe zebra.

Relativamente aos antibióticos, em concentrações semelhantes às observadas ambientalmente, existem ainda poucas evidências em relação aos seus efeitos adversos diretos sobre os peixes. Contudo, alguns fármacos com reduzida solubilidade tendem a bioacumular-se (Migliore *et al.*, 1995) pelo que a exposição de organismos superiores através da cadeia alimentar torna-se possível. No que diz respeito aos invertebrados, sabe-se que não são afetados em tão grande extensão pelos antimicrobianos como as algas (Crane *et al.*, 2006).

No que diz respeito à administração de diclofenac, um estudo de Oaks *et al.* (2004) demonstrou que este poderá ser a causa do declínio de uma população de abutres no Paquistão por falência renal devido à exposição indireta a este fármaco. No Paquistão o diclofenac é vendido sem prescrição médica e utilizado com grande frequência para tratar o gado, a fonte primária de alimentação dos abutre.

Sabe-se também que a ivermectina, um antiparasitário de uso veterinário, é excretado nas fezes ainda na sua forma ativa, sendo portanto capaz de afetar organismos não-alvo, tal como, os *dung-beetles* e as *dung-flies*. Mais ainda, este composto é extremamente tóxico para a *Daphnia magna*, um invertebrado de água doce (Carlsson *et al.*, 2006).

De acordo com o estudo efetuado por Brown *et al.* (2004) os fármacos destinados ao tratamento de patologias da tiroide (por exemplo, os salicilatos, o ácido clofíbrico e os agentes contrastantes iodados) não são removidos das águas residuais durante o seu tratamento nas ETAR e, conseqüentemente, encontram-se presentes em fontes de água superficiais para consumo. Deste modo, parece lícito inferir que os seus efeitos a longo prazo deveriam ser apurados em concentrações representativas da realidade ambiental.

### 2.2.2. Flora

O efeito dos fármacos no ambiente não se manifestam somente a nível animal, de facto verifica-se que é necessário considerar a contaminação a que a flora ambiental se encontra exposta tanto no meio aquático como no solo.

Embora uma parte considerável dos dados relativos à toxicidade crónica dos fármacos sobre a flora em meio aquático tenha sido obtida através de estudos efetuados em algas, sabe-se que diferentes espécies de algas apresentam diferente sensibilidade a diferentes classes terapêuticas (Brain *et al.*, 2008; Cleuvers, 2003; Crane *et al.*, 2006; Migliore *et al.*, 2000), nomeadamente as fluoroquinolonas e as sulfonamidas, os inibidores seletivos da recaptção da serotonina, os bloqueadores dos recetores  $\beta$ -adrenérgicos e os estrogénios. Com efeito, as microalgas e as cianobactérias são consideravelmente mais sensíveis aos antibióticos do que as espécies de algas regularmente utilizadas em estudos de toxicidade. No entanto, no que diz respeito a compostos sem atividade antimicrobiana, a sensibilidade entre estas diferentes espécies de algas não difere significativamente (Crane *et al.*, 2006). As algas verdes e as plantas aquáticas superiores também não apresentam sempre o mesmo tipo de sensibilidade quando expostas a diferentes classes de fármacos, muito embora as plantas superiores sejam, regra geral, mais sensíveis (Cleuvers, 2003; Pro *et al.*, 2003). Deve ainda ser realçada a conservação evolutiva de alguns recetores e vias metabólicas, em particular na flora aquática, onde se verifica uma grande semelhança por exemplo, entre os cloroplastos e as bactérias. A título de exemplo, foram já identificados vários antibióticos capazes de afetar a replicação dos cloroplastos (fluoroquinolonas), processos de transcrição e translação (tetraciclinas e aminoglicosídeos) e biossíntese do folato (sulfonamidas) (Brain *et al.*, 2008).

Relativamente às plantas terrestres, os efeitos dos fármacos também parecem diferir entre as diferentes classes de compostos e as diferentes espécies vegetais (Thiele-Bruhn, 2003). Mais de 6,5 milhões de toneladas de biossólidos são gerados anualmente na UE, dos quais cerca de 37% são utilizados na agricultura, sendo a quantidade produzida noutros países industrializados igualmente elevada (Jjemba, 2002). É ainda do conhecimento científico que são vários os fármacos capazes de estabelecer fortes ligações com os biossólidos, com o solo e com os sedimentos, facto este que se encontra correlacionado com a sua persistência ambiental (Montovani, 2010). Os agentes terapêuticos que contaminam os solos ficam, assim, disponíveis para ser captados pelas plantas. Essa exposição poderá ou não afetar as plantas expostas dependendo do tipo de agente terapêutico, da dosagem, da cinética de adsorção e desadsorção e da mobilidade dos compostos no solo podendo, inclusivamente, verificar-se bioacumulação de agentes farmacológicos nas plantas (Migliore *et al.*, 1995). De facto, muito embora ainda não se conheça completamente se a bioacumulação de determinados fármacos nas plantas representa um risco significativo para a saúde de quem ingere essas plantas, os dados obtidos em estudos laboratoriais demonstram claramente que essa bioacumulação tem efeitos perniciosos sobre o crescimento das plantas (Jjemba, 2002; Thiele-Bruhn, 2003). Sabe-se, por exemplo, que a toxicidade da sulfadimetoxina sobre as plantas depende da sua competição com o ácido fólico e que a sua bioacumulação é menor nos solos ricos em húmus. Uma vez que o ácido fólico está envolvido na síntese das purinas e estas são precursores das vias bioquímicas das citoquinas e do ácido abscísico (Migliore *et al.*, 1995), os efeitos da sulfadimetoxina podem traduzir-se em: alterações no crescimento, perda de geotropismo e pigmentação anormal. O conhecimento da bioacumulação da sulfadimetoxina nas plantas é extremamente relevante para o conhecimento do seu impacte ambiental, uma vez que existe o risco de contaminação da cadeia alimentar, bem como, de

alterações da população microbiana dos solos, incluindo o desenvolvimento de estirpes resistentes, e de inibição dos mecanismos naturais de descontaminação (Jjemba, 2002). Muito embora os riscos ambientais associados à aplicação de biossólidos e estrumes em solos aráveis tenham sido, regra geral, devido ao risco de disseminação de agentes patogénicos e metais pesados no solo, nas águas superficiais e na vegetação sabe-se, atualmente, que a presença de agentes terapêuticos tanto nos biossólidos como nos estrumes apresenta um risco ambiental diferente dadas as suas propriedades intrínsecas (Jorgensen *et al.*, 2000; Laak *et al.*, 2006a; Laak *et al.*, 2006b).

A forma mais segura e eficaz de evitar a exposição das plantas aos fármacos é assegurar que estes são adequadamente degradados antes dos biossólidos e do estrume serem utilizados como fertilizantes nos solos aráveis, por exemplo, existem micro-organismos com capacidade de se adaptarem a determinados compostos e desenvolverem a aptidão de os degradar (Jjemba, 2002). Halling-Sorensen *et al.* (1998) demonstraram a rápida adaptabilidade dos microrganismos a várias quinolinas, degradando estes compostos rapidamente. A degradação de uma série de outros compostos deve ser avaliada em condições realísticas, por forma a desenvolver tratamentos dos biossólidos que assegurem a degradação completa dos compostos em questão, em localizações específicas, antes de declarar esses biossólidos seguros para aplicação nos solos.

Acresce ainda que o impacte dos agentes terapêuticos sobre processos importantes que ocorrem no solo, tal como a nitrificação, e a subsequente captação dos nutrientes pelas plantas não se encontra ainda perfeitamente esclarecido. De acordo com o estudo realizado por Edmund e colaboradores (1971), na presença de clorotetraciclina, o tempo de degradação dos dejetos animais no solo por micro-organismos está aumentado. No entanto, enquanto Nimenya *et al.* (1999) relatou a inibição da nitrificação por vários agentes farmacológicos em meio aquático, Warman (1980) não observou qualquer influência sobre

o processo de nitrificação dos solos na presença de estrume de aves contendo amprolium e auromicina. Assim sendo, parece lícito inferir que o impacte sobre os processos que ocorrem no solo podem diferir para diferentes fármacos dependendo do tipo de solo, bem como, de outros fatores. Todavia, esta observação necessita ser verificada em diferentes tipos de solos e na presença de diferentes classes de fármacos.

### **2.3. PROCESSOS DE ELIMINAÇÃO DE FÁRMACOS**

O crescimento contínuo da população e da urbanização são concomitantes com o aumento da diversidade dos fármacos como resultado dos desenvolvimentos vivenciados na indústria farmacêutica levando, conseqüentemente, ao aumento da quantidade de fármacos libertados para o meio ambiente (Caliman *et al.*, 2009; Ziylan *et al.*, 2011). No entanto, a quantidade liberta para o meio depende ainda das dosagens administradas, do tempo de administração, do tempo de semivida de cada fármaco, bem como, da população à qual se procede a administração. Acrescente-se, por outro lado, que as propriedades físico-químicas de grande parte dos agentes terapêuticos presentes nas águas residuais, bem como, a sua biodegradação nas estações de tratamento só recentemente começam a ser conhecidas (Jjemba, 2002). Convém, todavia, salientar que, não obstante a facilidade de introdução de fármacos para o meio, a sua remoção é, pelo contrário, uma tarefa árdua. Vamos de seguida considerar os métodos atuais de remoção de fármacos e metabolitos do meio aquoso e dos solos:

### **2.3.1. Processos de eliminação de fármacos em meio aquoso**

Com efeito, a remoção dos fármacos das águas residuais numa ETAR depende de vários fatores, nomeadamente do processo de tratamento empregue, da estação do ano, da temperatura, da intensidade da luz solar, das propriedades físico-químicas dos compostos, do tempo de retenção hidráulica bem como da localização geográfica da estação de tratamento. São já vários os estudos que relatam que a eliminação dos fármacos das águas residuais é, regra geral, incompleta devido à variabilidade da taxa de remoção (Stackelberg *et al.*, 2004; Ziylan *et al.*, 2011). De facto, foi avaliada numa ETAR alemã a taxa de remoção de dois fármacos de classes terapêuticas distintas. Os investigadores verificaram que a carbamazepina, um anticonvulsivo, apresentava uma taxa de remoção na ordem dos 7%, enquanto que o ácido acetilsalicílico, um dos analgésicos mais comuns, tinha uma taxa de remoção de 99% (Ternes, 1998). Acresce ainda que a variação sazonal da concentração dos fármacos é capaz de influenciar a exposição a que são sujeitos vários organismos, incluindo o homem (Caliman *et al.*, 2009). Kummerer (2009a) concluiu que são duas as condições físicas responsáveis por tal variabilidade: a temperatura e a radiação solar. Efetivamente, foi já verificado que a exposição à luz solar aumenta a taxa de fotodegradação dos agentes terapêuticos e que a eliminação dos mesmos na ETAR diminui durante o período de inverno como consequência da diminuição da temperatura. Todavia, existem fármacos cuja concentração ambiental não apresenta variações sazonais, como é o caso da carbamazepina (Conley *et al.*, 2008). Mais ainda, foi também verificado que uma ETAR com tempos de retenção hidráulica mais elevados apresenta uma maior eficiência de remoção dos agentes terapêuticos demonstrando-se, assim, que as características técnicas das mesmas, nomeadamente os seus processos físico-químicos e biológicos, são também

um fator determinante no processo de remoção dos fármacos dos seus afluentes (Gros *et al.*, 2007; Stackelberg *et al.*, 2004).

Por outro lado, deve ainda ter-se em consideração que eliminação de fármacos significa apenas que o composto parental já não é detetável na amostra que se pretende avaliar e não os seus metabolitos. Este tipo de eliminação pode ser classificada em eliminação primária quando ocorre exclusivamente a eliminação do composto parental (Kummerer, 2009c). Quando o composto é completamente convertido em sais inorgânicos, pode afirmar-se que ocorreu uma eliminação completa, mineralização, que poderá ser avaliada através da medição do dióxido de carbono (Kummerer, 2009a; Ziylan *et al.*, 2011). Uma vez que não se pode excluir a possibilidade dos compostos apresentarem um impacte elevado nos ecossistemas terrestres e aquáticos, conhecer a extensão da eliminação dos compostos farmacêuticos reveste-se de elevada importância.

São vários os processos, bióticos ou abióticos, que permitem a eliminação de agentes terapêuticos das fontes de água superficiais e do subsolo, das águas residuais e do solo (Boxall, 2004; Caliman *et al.*, 2009; Jjemba, 2002; Kummerer, 2009a; Stackelberg *et al.*, 2004; Ziylan *et al.*, 2011). Contudo, se por um lado a adequação de cada metodologia é específica para cada agente terapêutico, por outro muitos dos métodos utilizados para eliminação dos fármacos podem levar à produção de produtos de transformação que poderão ser mais persistentes e/ou tóxicos do que os próprios compostos parentais (Boxall, 2004).

### 2.3.1.1. Processos de eliminação bióticos

Os processos bióticos são os mais frequentemente utilizados dado permitirem alcançar elevadas taxas de remoção de matéria orgânica, tratar volumes consideravelmente grandes e apresentarem um custo relativamente baixo, não obstante alguns fármacos serem tóxicos para os micro-organismos envolvidos (Melo *et al.*, 2009). As bactérias são microrganismos com elevada capacidade para degradar compostos orgânicos, sendo atualmente, responsáveis pelos processos de biodegradação numa ETAR (Kummerer, 2009c). A combinação de processos bióticos com a adsorção permite uma remoção entre os 45 e os 99% dos fármacos dos afluentes das ETARs (Caliman *et al.*, 2009). Todavia, os processos bióticos levados a cabo nos tratamentos convencionais (lamas ativadas) das ETARs apresentam algumas limitações dadas as características de determinadas classes de fármacos. Mesmo quando são utilizados vários processos de tratamento biológico, a eficiência de remoção de fármacos como por exemplo,  $\beta$ -bloqueadores e psicoativos, é reduzida, permitindo assim a sua entrada nos ecossistemas (Wick *et al.*, 2009).

### 2.3.1.2. Processos de eliminação abióticos

Um dos métodos aplicados nas ETARs é a adsorção. Esta depende da quantidade de espécies iónicas e neutras presentes, bem como, das características gerais do composto alvo de degradação (Kummerer, 2009a; 2009c). Esta metodologia pode, todavia, afetar a dispersão e a biodisponibilidade dos fármacos no ambiente, bem como, a sua remoção durante os tratamentos das águas residuais (Kummerer, 2009c; Ziylan *et al.*, 2011).

Os compostos libertados para o ambiente podem ainda sofrer outros tipos de reações podendo ser parcial ou totalmente transformados e/ou degradados (Kummerer, 2009c). Por vezes, a degradação total dos compostos não ocorre sendo o processo interrompido antes da sua completa mineralização. Os compostos intermediários, produtos estáveis resultantes da biotransformação, podem ser ainda mais estáveis do que os compostos parentais (Kummerer, 2009a) e frequentemente, variam no seu grau de toxicidade e apresentam maior capacidade de acumulação do que os compostos parentais.

A importância da fotodegradação foi também já demonstrada (Calza *et al.*, 2008; Mendez-Arriaga *et al.*, 2008). Se um determinado composto apresentar sensibilidade à radiação luminosa, a sua fotodecomposição pode ser de grande importância na sua eliminação. A fotólise ocorre essencialmente nas águas mais límpidas podendo desempenhar um papel importante nas águas superficiais e como mecanismo de eliminação adicional no tratamento das águas residuais (Kummerer, 2009a), dependendo a sua eficiência tanto da intensidade da radiação como da sua frequência. Com efeito, Calza *et al.* (2008) e Mendez-Arriaga *et al.* (2008) verificaram que os produtos hidroxilados resultantes de fotodegradação do ibuprofeno são compostos residuais muito importantes sendo estes responsáveis pela inibição da bioluminescência da *Vibrio Fischeri*. Esta inibição pode ser considerada como parâmetro de toxicidade, sendo esta diretamente proporcional à duração e intensidade da irradiação devido ao aumento da concentração de metabolitos hidroxilados. Convém ainda salientar que este processo de degradação poderá não ocorrer em águas mais agitadas, se a radiação não atingir diretamente a fonte de água ou se os compostos se encontrarem no solo, sedimento ou canalização dada a reduzida exposição à luz.

Outra via importante de eliminação não biótica de substâncias orgânicas do meio ambiente é a hidrólise. Com efeito, sabe-se que alguns compostos, como por exemplo as tetraciclina, são instáveis em água. No entanto, a eficiência deste processo difere de acordo com as condições ambientais, tais como, o pH, a dureza da água o tipo de matriz, localização, entre outros (Kummerer, 2009a).

### **2.3.2. Processos de eliminação de fármacos no solo**

Tal como se verificava para os processos de eliminação dos fármacos em meio aquoso, também a sua eliminação dos solos pode ser processada por meios bióticos ou abióticos.

#### **2.3.2.1. Processos de eliminação bióticos**

À semelhança do que se verifica com as bactérias para a degradação dos fármacos em meio aquoso, os fungos são microrganismos particularmente importantes para a biodecomposição de contaminantes ao nível dos solos.

Um outro método biótico a considerar para a eliminação dos fármacos e metabolitos dos solos é a fitodepuração. Este é um processo que implica a plantação e crescimento de plantas de baixo valor económico durante um pequeno período de tempo por forma a que estas plantas capturem os compostos contaminantes (Migliore *et al.*, 2000). Uma vez que estas plantas tenham degradado os contaminantes, são colhidas e os solos descontaminados podem ser utilizados para plantação de plantas de alto valor económico. No entanto, a maioria dos compostos com efeitos fitotóxicos foram analisados *in vitro* e não em condições realistas. Os ensaios *in vitro* necessitam de ser verificados no solo dado

que a biodisponibilidade dos fármacos no solo e em culturas axénicas varia consideravelmente (Jjemba, 2002). De qualquer modo, esta parece uma forma promissora de eliminação de fármacos de solos contaminados, embora sejam necessários mais estudos sobre o tema para avaliar a sua viabilidade.

#### 2.3.2.2. Processos de eliminação abióticos

Sendo os antibióticos contaminantes comuns, existem vários estudos sobre a sua degradação nos solos (Kummerer, 2009c; Thiele-Bruhn, 2003). Sabe-se, por exemplo, que a adsorção dos antibióticos é particularmente afetada pela concentração e natureza das partículas livres em suspensão aquosa e na matéria orgânica do solo, bem como pelo tipo de minerais e respetivos coeficientes de distribuição do solo. Esta ligação a partículas ou a formação de complexos pode, pois, levar a reduzida detetabilidade destes compostos bem como à perda da sua atividade antibacteriana. A título de exemplo, sabe-se que alguns antibióticos, nomeadamente as tetraciclina, são capazes de se ligar a partículas de solo ou de formar complexos com os iões presentes (Laak *et al.*, 2006a; Laak *et al.*, 2006b), pelo que o seu desaparecimento não significa degradação biológica ou fotoquímica.

## 2.4. RESÍDUOS HOSPITALARES

Por Resíduos Hospitalares (RH) entende-se “os resíduos produzidos em todas as unidades de prestação de cuidados de saúde, incluindo as atividades médicas de diagnóstico, prevenção e tratamento de doença, em seres humanos ou em animais e ainda as atividades de investigação relacionadas” (Decreto-Lei N.º 73/11, de 11 de junho).

A OMS classificou, em 1986, os RH em 8 categorias. Destas, dado o âmbito do presente trabalho, destaca-se a categoria 7, que corresponde aos resíduos farmacêuticos, na qual são englobados todos os resíduos da indústria farmacêutica, incluindo medicamentos com vazamentos, fora do prazo, contaminados ou não utilizados. No entanto, esta classificação falha porquanto apenas se refere a resíduos sólidos. Com efeito, entre os “RH farmacêuticos” incluem-se ainda águas contaminadas com agentes terapêuticos, quer direta; quer indiretamente e os gases resultantes da possível incineração deste tipo de composto. Acresce ainda que muitos doentes, por condicionalismos de natureza vária, não podem deslocar-se às UPCS, pelo que, nessas condições, são os profissionais de saúde que se deslocam até aos domicílios dos doentes (Tavares *et al.*, 2005). No entanto, na maioria dos casos, os RH sólidos resultantes da prestação de cuidados de saúde domiciliários ficam no domicílio do paciente acabando, inexoravelmente, nos contentores camarários seguindo, assim, o circuito normal dos resíduos sólidos urbanos. Deste modo verifica-se que resíduos que podem ser considerados perigosos, não serão descontaminados antes de entrarem no circuito dos resíduos comuns, levando a uma contaminação dos solos e conseqüentemente das vias freáticas.

Para colmatar algumas das falhas entretanto detetadas com a legislação sobre o regime geral de gestão dos RH e de acordo com o Decreto Lei N.º 73/11, de 11 de junho, e a Diretiva N.º 2008/98/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 19 de novembro, relativa aos resíduos, surgiu o Plano Estratégico de Resíduos Hospitalares (PERH) 2010-2016. Neste Plano encontram-se definidas as estratégias de tratamento de resíduos, de acordo com a legislação em vigor. Tem como objetivo padronizar as metodologias a adotar pelas entidades responsáveis pela gestão dos resíduos, bem como estimular o conhecimento e desenvolvimento técnico e científico de RH.

### **2.4.1. Legislação para a gestão de resíduos hospitalares**

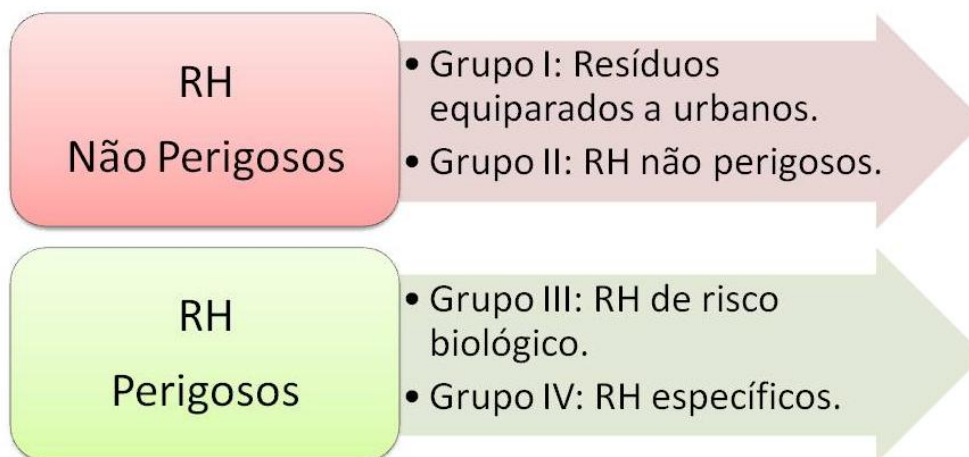
A UE tem como principal objetivo a uniformização legislativa entre os Estados membros relativamente à gestão dos RH. Deste modo pretende evitar diferenças de âmbito legal e de custos que alterariam os princípios da concorrência comum. No entanto, os Estados membros, embora restringidos pelas normas em comum, podem adaptar as mesmas às suas normas, o que resulta em diferentes soluções na gestão dos mesmos resíduos. Um exemplo disto mesmo é a Lista Europeia de Resíduos (LER), adotada pela Decisão N.º 2000/532/CE, da Comissão de 3 de maio e alterada pelas Decisões N.ºs 2001/118/CE da Comissão, de 16 de janeiro, 2001/119/CE, da Comissão de 22 de janeiro, e 2001/573/CE, do Conselho, de 23 de julho. Esta Lista é uma orientação comunitária diretamente aplicável nos Estados-membros. Contudo, apesar de vinculativa, a LER tem natureza enunciativa e não taxativa, resultando para os Estados-membros a necessidade de classificação adicional, de forma a gerir os resíduos produzidos e que necessitam de tratamento e destino final adequado. Assim sendo, é possível que resíduos que sejam classificados como equivalentes a nível de perigosidade e características gerais, sejam tratados de forma distinta nos diferentes países da União Europeia. Será ainda importante referir a Diretiva N.º 2008/98/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 19 de novembro de 2008, que estabelece: “medidas de proteção do ambiente e da saúde humana, prevenindo ou reduzindo os impactos adversos decorrentes da geração e gestão de resíduos, diminuindo os impactos gerais da utilização dos recursos e melhorando a eficiência dessa utilização”. O objetivo principal desta Diretiva será o esclarecimento de conceitos-chave, como: definição de resíduo, valorização e eliminação; bem como, reforçar as medidas que devem ser tomadas em matéria de prevenção de resíduos; introduzir uma abordagem que tenha em conta todo o ciclo de vida dos produtos e

materiais e não apenas a fase de resíduo; e ainda a redução dos impactes ambientais da produção e gestão de resíduos, reforçando assim o seu valor económico.

Os países nem sempre têm capacidade para eliminar todos os seus resíduos, pelo que a transferência de resíduos entre países tem vindo a ser amplamente utilizada. Neste sentido surge o Decreto-Lei N.º 73/11 de 11 de junho o qual estabelece “as operações de gestão de resíduos devem decorrer preferencialmente em território nacional, reduzindo os movimentos transfronteiriços de resíduos, bem como uma necessidade de reforçar a prevenção da produção de resíduos e fomentar a sua reutilização e reciclagem com vista a prolongar o seu uso na economia antes de os devolver em condições adequadas ao meio natural”. Este é, aliás, um princípio de âmbito comunitário, preconizado pelo Parlamento e Conselho Europeu no artigo 5.º da Diretiva N.º 2006/12/CE, de 5 de abril da reafirmado no artigo 16.º da nova Diretiva N.º 2008/98/CE, de 19 novembro. A transferência de resíduos encontra-se abrangida pelo Regulamento CE N.º 1013/2006, de 14 de junho, bem como pelo Decreto-Lei N.º 45/2008, de 11 de março, que assegura a execução e garante o cumprimento na ordem jurídica interna, das obrigações para o Estado Português, decorrentes do referido Regulamento. A nível internacional prevalece a Convenção da Basileia, cuja aplicação se limita aos resíduos perigosos e tem como objetivo evitar o tráfico ilícito de resíduos perigosos.

#### **2.4.2. Classificação dos resíduos hospitalares**

De acordo com o Despacho N.º 761/99, publicado a 31 de agosto, os RH são divididos em 4 grupos conforme se observa na Figura 2.6.



**Figura 2.6.** – Classificação por grupos dos RH de acordo com o Despacho N.º 761/99, publicado a 31 de agosto.

A divisão dos grupos faz-se de acordo com os níveis de perigosidade (Resíduos perigosos e Não Perigosos) e dentro destes são divididos em dois de acordo com o índice de perigosidade relativo, tal como se pode observar na Tabela 2.2.

**Tabela 2.2.** –RH divididos por grupo e índice de perigosidade relativo (adaptada de APA, 2010).

	<b>Grupo I</b>	<b>Grupo II</b>
<b>Resíduos Não Perigosos</b>	(1) Resíduos provenientes de áreas comuns, como os vestiários e salas de convívio. (2) Resíduos provenientes de salas de apoio, como jardins e oficinas. (3) Embalagens e invólucros comuns, como o cartão e plásticos. (4) Resíduos provenientes da hotelaria e resto de alimentos não consumidos pelos pacientes, desde que não incluídos no Grupo III.	(1) Material ortopédico (talas, gesso, etc.), desde que não contaminado e sem vestígios de sangue. (2) Fraldas e resguardos descartáveis, desde que não contaminado e sem vestígios de sangue. (3) Embalagens vazias de medicamentos, desde que não incluídos nos grupos III e IV. (4) Frascos de soro não contaminados, desde que não incluídos no Grupo IV.

	<b>Grupo III</b>	<b>Grupo IV</b>
<b>Resíduos Perigosos</b>	<p>(1) Todos os resíduos provenientes dos quartos e enfermarias de doentes infecciosos ou suspeitos, de unidades de hemodiálise, de blocos operatórios, de salas de tratamento, salas de autópsias e de anatomia patológica, de patologia clínica e de laboratórios de investigação, com a exceção dos do Grupo IV.</p> <p>(2) Peças anatómicas não identificáveis.</p> <p>(3) Resíduos que resultam da administração de soros e medicamentos, com exceção dos do Grupo IV.</p> <p>(4) Sacos coletores de fluidos orgânicos e respetivos sistemas.</p> <p>(5) Material ortopédico, Fraldas e resguardos descartáveis com vestígios de sangue.</p> <p>(6) Material de proteção individual utilizado em cuidados de saúde e serviços de apoio geral em que haja contato com produtos contaminados (luvas, máscaras, aventais, etc.).</p>	<p>(1) Peças anatómicas identificáveis, fetos e placentas, até publicação de legislação específica.</p> <p>(2) Cadáveres de animais de experiências laboratoriais.</p> <p>(3) Materiais cortantes e perfurantes, como agulhas, cateteres e todo o material invasivo.</p> <p>(4) Produtos químicos e fármacos rejeitados, quando não sujeitos a legislação específica.</p> <p>(5) Citostáticos e todo o material utilizado na sua manipulação e administração.</p>

Será ainda importante ressaltar que a classificação preconizada no Despacho N.º 761/99, publicado a 31 de agosto, abrange apenas os resíduos provenientes da prestação de cuidados de saúde a seres humanos. A introdução da Portaria N.º 178/97, de 11 de março, relativa ao mapa de registo de RH, refere que, embora com as necessárias adaptações, este devia ser obrigatoriamente preenchido no âmbito da saúde animal. Relativamente aos resíduos resultantes de atividades médicas desenvolvidas 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 acupuntura, piercings e tatuagens, encontram-se abrangidos pelo Despacho N.º 9/SEJ/97, publicado em 22 de abril.

### **2.4.3. Tecnologias e metodologias de tratamento dos resíduos hospitalares**

Em Portugal é admitida a gestão conjunta com os resíduos urbanos os que se incluem nos Grupos I e II, sendo, no entanto, exigidos tratamentos específicos para os resíduos dos Grupos III e IV. Deste modo os resíduos dos Grupos III e IV podem ser tratados através de dois processos distintos: Desinfecção e Incineração.

Seiça (1998) classificou os processos de desinfecção em:

- ✓ Químicos: onde a descontaminação ocorre devido à utilização de substâncias químicas como hipoclorito de sódio, óxido de etileno e formaldeído.
- ✓ Físicos: onde a descontaminação se deve ao aumento da temperatura e seco ou com vapor de água ou por radiação.

Relativamente ao processos de desinfecção química, e muito embora os compostos utilizados sejam o mais biocompatíveis possível e sejam escolhidos de forma a minimizar reações laterais que originem compostos mais ecotóxicos que os originais, tal nem sempre é possível. Assim sendo esta metodologia, tal como a maioria é um processo que não é ecologicamente sustentável, muito embora com o avanço da ciência, os compostos tendam a ser mais inócuos.

A desinfecção Física engloba quatro tipos distintos de tratamento: a autoclavagem, o tratamento por micro-ondas, a ionização e o tratamento térmico por trituração.

- ✓ Autoclavagem: A autoclavagem é um processo através do qual o material contaminado é exposto a elevadas temperaturas, através do contacto com vapor de água . Este processo tem uma duração de aproximadamente 40 min, por forma a garantir a destruição de agentes patogénicos.

Posteriormente, o material é considerado como resíduo não perigoso e tratado como tal.

- ✓ Tratamento por micro-ondas: este tipo de tratamento é mais recente e consiste na desinfeção a temperaturas entre 95 e 105 °C, onde os resíduos são triturados antes e após esta operação. O aquecimento de todas as superfícies é assegurado através de uma mistura de água e resíduos.
- ✓ Ionização: este tipo de tratamento recorre a um plasma térmico que devido às elevadas temperaturas geradas, leva à completa pirólise de substâncias orgânicas, assim como funde e pode vitrificar certos resíduos inorgânicos. Este método de tratamento de resíduos sólidos parece apelativo até para o tratamento de solos contaminados com fármacos e seus metabolitos, uma vez que é eficiente até em compostos organoclorados.
- ✓ Tratamento térmico por trituração: consiste na realização de vários ciclos onde o resíduo é aquecido por vapor, sendo a descontaminação finalizada com o efeito de trituração por lâminas de elevada resistência que, por fricção, elevam a temperatura aos 155 °C. O produto final é um granulado que tal como nos restantes processos mencionados anteriormente, pode ser tratado da mesma forma que um resíduo hospitalar não perigoso.

Deste modo, e tendo em atenção o exposto, atualmente em Portugal verifica-se que os RH do Grupo III são tratados por incineração ou, alternativamente, descontaminados e posterior deposição em aterro para resíduos não perigosos. Relativamente aos resíduos do Grupo IV é considerado obrigatório o recurso à incineração previamente à deposição em aterro sanitário para resíduos não perigosos.

## **CAPÍTULO III: CONCLUSÕES**

Após a exposição apresentada no capítulo anterior são algumas as ilações importantes a reter.

As metodologias de deteção dos fármacos e seus metabolitos estão a evoluir a um ritmo inferior ao aparecimento dos mesmos no meio ambiente. Deste modo, os testes ecotoxicológicos atuais (obrigatórios antes do lançamento do fármaco para o mercado) são incompletos no que diz respeito a permitirem uma avaliação correta do impacte de muitos fármacos. De facto, verifica-se que a preocupação para com os metabolitos ainda não atingiu o mesmo nível da dos fármacos. Existem ainda muitos metabolitos por quantificar e caracterizar quanto à ação dos mesmos no meio ambiente. Os fármacos não surgem no meio ambiente espontaneamente pelo que os testes atuais em que apenas um único princípio ativo é avaliado, e não vários em simultâneo, poderão subestimar os verdadeiros impactes ambientais, incluindo possíveis efeitos indiretos. Muitos dos estudos têm vindo a focar-se exclusivamente nos compostos parentais ignorando os produtos de transformação deles derivados quer através de processos de tratamento; quer através da ação do meio sobre os mesmos. Estudos futuros devem, pois, focar-se numa melhor compreensão dos processos, bióticos e abióticos, subjacentes à libertação, destino ambiental e efeitos dos agentes terapêuticos.

O procedimento adotado para os compostos químicos de uma forma geral é a sua proibição ou restrição do seu uso se existir um risco considerável para o meio ambiente. No entanto, no caso específico dos fármacos estes limites não são tão fáceis de estabelecer/delinear, dado que os benefícios sobre a saúde têm maior prioridade. Minimizar as quantidades de produtos libertados para o meio ambiente através da adoção de medidas adequadas, por exemplo através de tratamento específico ou eliminação separada dos fármacos pode, pois, ser encarada como uma possibilidade na tentativa de minimizar os efeitos adversos dos fármacos sobre os ecossistemas.

Uma das grandes fontes antropogénicas de inserção de fármacos e derivados no ambiente é através dos RH. De facto, verifica-se que nos hospitais são utilizados, para além dos agentes terapêuticos, uma grande variedade de compostos destinados a tratamento, diagnóstico e desinfeção. Os resíduos formados a partir de cada uma destas áreas são tratados de acordo com o seu nível de perigosidade, sendo neste contexto necessário considerar não só os princípios ativos e outras substâncias na formulação dos fármacos, bem como, agentes de contraste, coadjuvantes e, até mesmo, pigmentos e corantes. De facto, as quantidades de compostos eliminados pelos hospitais são frequentemente negligenciadas. Acresce ainda que o padrão de fármacos difere bastante do observado nos domicílios. Com efeito, alguns antibióticos são utilizados exclusivamente nos hospitais. Deste modo é possível inferir que a emissão e o impacte ambiental dos antibióticos e citostáticos, dos compostos de desinfeção e de diagnóstico pelos hospitais (UPCS) constituem uma importante fonte de contaminação ambiental (Kummerer, 2001).

A maior parte dos estudos efetuados tanto com fármacos de uso humano como de uso veterinário têm-se focado em ensaios de curta duração utilizando apenas um organismo não alvo, apesar do facto de, para muitos fármacos, uma exposição prolongada a baixas concentrações consistiria numa situação mais realista. Existe, pois, a necessidade de continuar a investigar de forma sistemática os efeitos dos fármacos sobre determinadas espécies, comunidades e ecossistemas. Na Europa cerca de 10.000 toneladas de antibióticos são consumidas por ano (FEDESA, 1997) sendo cerca de 5.000 toneladas utilizadas na prática clínica. É pois prioritário controlar as suas concentrações no meio ambiente e efetuar mais estudos para determinar os efeitos ecotóxicos destes e dos seus metabolitos.

## **CAPÍTULO IV: REFERÊNCIAS E LEGISLAÇÃO**

## 4.1. REFERÊNCIAS

Agerstre, M., Kuster, A., Bachmann, J., Breitholtz, M., Ebert, I., Rechenberg, B. e Ruden, C. (2011). Reporting e evaluation criteria as means towards a transparent use of ecotoxicity data for environmental risk assessment of pharmaceuticals. *Environmental Pollution*, pp. 190-195.

Baquero, F., Martinez, J.L. e Canton, R. (2008). Antibiotics e antibiotic resistance in water environments, *Current Opinion in Biotechnology*, 19 (3), pp. 260-265.

Bedner, M. e MacCrehan, W.A. (2006). Transformation of acetaminophen by chlorination produces the toxicants 1,4-benzoquinone e N-acetyl-p-benzoquinone imine. *Environmental Science & Technology*, 40 (2), pp. 516-522.

Bila, D.M. e Dezotti, M. (2003). Fármacos no meio ambiente. *Química Nova*, 26 (4), pp. 523-530.

Biniecka, M., Campana, P. e Iannilli, I. (2005). The technological e economic management of the environmental variable in the pharmaceutical-chemical industry. *Microchemical Journal*, 79 (1-2), pp. 325-329.

Boxall, A.B. (2004). The environmental side effects of medication. *EMBO Reports*, 5 (12), pp. 1110-1116.

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.

Brain, R.A., Hanson, M.L., Solomon, K.R. e Brooks, B.W. (2008). Aquatic plants exposed to pharmaceuticals: Effects e risks. *Reviews of Environmental Contamination e Toxicology*, 192 pp. 67-115.

Brown, S.B., Adams, B.A., Cyr, D.G. e Eales, J.G. (2004). Contaminant effects on the teleost fish thyroid. *Environmental Toxicology e Chemistry*, 23 (7), pp. 1680-1701.

Caliman, F.A. e Gavrilescu, M. (2009). Pharmaceuticals, personal care producys e endocrine disrupting agents in the environment - A review. *Clean*, 37 (4-5), pp. 277-303.

Calisto, V. e Esteves, V.I. (2009). Psychiatric pharmaceuticals in the environment. *Chemosphere*, 77 (10), pp. 1257-1274.

Calza, P., Massolino, C., Monaco, G., Medana, C. e Baiocchi, C. (2008). Study of the photolytic e photocatalytic transformation of amiloride in water. *Journal of Pharmaceutical e Biomedical Analysis*, 48 (2), pp. 315-320.

Carlsson, C., Johansson, A.K., Alvan, G., Bergman, K. e Kuhler, T. (2006). Are pharmaceuticals potent environmental pollutants? Part I: Environmental risk assessments of selected ative pharmaceutical ingredients. *Science of the Total Environment*, 364 (1-3), pp. 67-87.

Celiz, M.D., Tso, J. e Aga, D.S. (2009). Pharmaceutical metabolites in the environment: analytical challenges e ecological risks. *Environmental Toxicology e Chemistry*, 28 (12), pp. 2473-2484.

Christen, V., Hickmann, S., Rechenberg, B. e Fent, K. (2010). Highly ative human pharmaceuticals in aquatic systems: A concept for their identification based on their mode of action. *Aquatic Toxicology*, 96 (3), pp. 167-181.

Cleuvers, M. (2003). Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. *Toxicology Letters*, 142 (3), pp. 185-194.

Conley, J.M., Symes, S.J., Schorr, M.S. e Richards, S.M. (2008). Spatial e temporal analysis of pharmaceutical concentrations in the upper Tennessee River basin. *Chemosphere*, 73 (8), pp. 1178-1187.

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.

Elmund, G.K., Morrison, S.M., Grant, D.W. e Nevins, S.M. (1971). Role of excreted chlortetracycline in modifying the decomposition process in feedlot waste. *Bull Environ Contam Toxicol*, 6 (2), pp. 129-132.

EMEA (2005). [Em linha]. Disponível em: <  
[http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Annual\\_report/2009/12/WC500016821.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2009/12/WC500016821.pdf)>. Consultado em: 18/07/11.

EMEA (2006). [Em linha]. Disponível em: <  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Annual\\_report/2009/10/WC50006183.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2009/10/WC50006183.pdf)>. Consultado em: 18/07/11.

Falconer, I.R., Chapman, H.F., Moore, M.R. e Ranmuthugala, G. (2006). Endocrine-disrupting compounds: a review of their challenge to sustainable e safe water supply e water reuse. *Environmental Toxicology*, 21 (2), pp. 181-191.

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., Paxeus, 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 e Chemistry*, 23 (5), pp. 1344-1354.

Gibs, J., Stackelberg, P.E., Furlong, E.T., Meyer, M., Zaugg, S.D. e Lippincott, R.L. (2007). Persistence of pharmaceuticals e other organic compounds in chlorinated

drinking water as a function of time. *Science of the Total Environment*, 373 (1), pp. 240-249.

Gros, M., Petrovic, M. e Barcelo, D. (2007). Wastewater treatment plants as a pathway for aquatic contamination by pharmaceuticals in the ebro river basin (northeast Spain). *Environmental Toxicology e Chemistry*, 26 (8), pp. 1553-1562.

Halling-Sorensen, B., Nors Nielsen, S., Lanzky, P.F., Ingerslev, F., Holten Lutzhoft, H.C. e Jorgensen, S.E. (1998). Occurrence, fate e effects of pharmaceutical substances in the environment--a review. *Chemosphere*, 36 (2), pp. 357-393.

Hansen, M., Krogh, K.A., Bret, A., Christensen, J.H. e Halling-Sorensen, B. (2009). Fate e antibacterial potency of anticoccidial drugs e their main abiotic degradation products. *Environmenatal Pollution*, 157 (2), pp. 474-480.

Henschel, K.P., Wenzel, A., Diedrich, M. e Flidner, A. (1997). Environmental hazard assessment of pharmaceuticals. *Regulatory Toxicology e Pharmacology*, 25 (3), pp. 220-225.

Holm, J.V., Ruge, K., Bjerg, P.L. e Christensen, T.H. (1995). Occurrence e Distribution of Pharmaceutical Organic-Compounds in the Groundwater Downgradient of a Lefill (Grindsted, Denmark). *Environmental Science & Technology*, 29 (5), pp. 1415-1420.

Horta, M.F.M. (1996). Estudo do Efeito Sinérgico das adições de Mo, Cu, W, N, na resistência à corrosão de aços inoxidáveis de síntese. Tese de mestrado. [Em linha]. Disponível em: <http://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/11618/2/Texto%20integral.pdf>. [Consultado em: 25/10/11].

Huggett, D.B., Cook, J.C., Ericson, J.F. e Williams, R.T. (2003). A theoretical model for utilizing mammalian pharmacology e safety data to prioritize potential impacts

of human pharmaceuticals to fish. *Human e Ecological Risk Assessment*, 9 (7), pp. 1789-1799.

Jjemba, P.K. (2002). The potential impact of veterinary e human therapeutic agents in manure e biosolids on plants grown on arable le: A review. *Agriculture, Ecosystems e Environment*, 93 (1-3), pp. 267-278.

Johnson, A.C., Jurgens, M.D., Williams, R.J., Kummerer, K., Kortenkamp, A. e Sumpter, J.P. (2008). Do cytotoxic chemotherapy drugs discharged into rivers pose a risk to the environment e human health? An overview e UK case study. *Journal of Hydrology*, 348 (1-2), pp. 167-175.

Jones, O.A., Voulvoulis, N. e Lester, J.N. (2003). Potential impact of pharmaceuticals on environmental health. *Bulletin of the World Health Organization*, 81 (10), pp. 768-769.

Jones, O.A., Voulvoulis, N. e Lester, J.N. (2004). Potential ecological e human health risks associated with the presence of pharmaceutically ative compounds in the aquatic environment. *Crit Rev Toxicol*, 34 (4), pp. 335-350.

Jones, O.A., Voulvoulis, N. e Lester, J.N. (2006). Partitioning behavior of five pharmaceutical compounds to activated sludge e river sediment. *Archives of Environmental Contamination & Toxicology*, 50 (3), pp. 297-305.

Jorgensen, S.E. e Halling-Sorensen, B. (2000). Drugs in the environment. *Chemosphere*, 40 (7), pp. 691-699.

Kim, S. e Aga, D.S. (2007). Potential ecological e human health impacts of antibiotics e antibiotic-resistant bacteria from wastewater treatment plants. *Journal of Toxicology e Environmental Health*, 10 (8), pp. 559-573.

Knacker, T. e Metcalfe, C. (2010). Introduction to the special issue on environmental risk assessment of pharmaceuticals. *Integrated Environmental Assessment and Management*, 6 (Sup. 1), pp. 511-513.

Kumar, A., Chang, B. e Xagorarakis, I. (2010). Human health risk assessment of pharmaceuticals in water: issues e challenges ahead. *International Journal of Environmental Research e Public Health*, 7 (11), pp. 3929-3953.

Kummerer, K. (2001). Drugs in the environment: emission of drugs, diagnostic aids e disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources--a review. *Chemosphere*, 45 (6-7), pp. 957-969.

Kummerer, K. (2001). Drugs in the environment: emission of drugs, diagnostic aids e disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources - A review. *Chemosphere*, 45 (6-7), pp. 957-969.

Kummerer, K. (2009a). Antibiotics in the aquatic environment - A review - Part I. *Chemosphere*, 75 (4), pp. 417-434.

Kummerer, K. (2009b). Antibiotics in the aquatic environment - A review - Part II. *Chemosphere*, 75 (4), pp. 435-441.

Kummerer, K. (2009c). The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use - Present knowledge e future challenges. *Journal of Environmental Management*, 90 (8), pp. 2354-2366.

Kummerer, K., Erbe, T., Gartscher, S. e Brinker, L. (1998). AOX-emissions from hospitals into municipal waste water. *Chemosphere*, 36 (11), pp. 2437-2445.

Laak, T.L., Gebbink, W.A. e Tolls, J. (2006a). Estimation of soil sorption coefficients of veterinary pharmaceuticals from soil properties. *Environmental Toxicology e Chemistry*, 25 (4), pp. 933-941.

Laak, T.L., Wouter, A.G. e Tolls, J. (2006b). The effect of pH e ionic strength on the sorption of sulfachloropyridazine, tylosin, e oxytetracycline to soil. *Environmental Toxicology e Chemistry*, 25 (4), pp. 904-911.

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 e Pharmacology*, 45 (3), pp. 223-228.

Lange, R. e Dietrich, D. (2002). Environmental risk assessment of pharmaceutical drug substances-conceptual considerations. *Toxicology Letters*, 131 (1-2), pp. 97-104.

Lubick, N. (2010). Drugs in the environment: do pharmaceutical take-back programs make a difference? *Environmental Health Perspectives*, 118 (5), pp. A210-A214.

Madureira, T.V., Barreiro, J.C., Rocha, M.J., Rocha, E., Cass, Q.B. e Tiritan, M.E. (2010). Spatiotemporal distribution of pharmaceuticals in the Douro River estuary (Portugal). *Science of the Total Environment*, 408 (22), pp. 5513-5520.

Melo, S.A.S., Trovó, A.G., Bautitz, I.R. e Nogueira, R.F.P. (2009). Degradação de fármacos residuais por processos oxidativos avançados. *Química Nova*, 32 (1), pp. 188-197.

Mendez-Arriaga, F., Esplugas, S. e Gimenez, J. (2008). Photocatalytic degradation of non-steroidal anti-inflammatory drugs with TiO<sub>2</sub> e simulated solar irradiation. *Water Research*, 42 (3), pp. 585-594.

Migliore, L., Brambilla, G., Cozzolino, S. e Gaudio, L. (1995). Effect on plants of sulphadimethoxine used in intensive farming (*Panicum miliaceum*, *Pisum sativum*, *Zea mays*). *Agriculture, Ecosystems e Environment*, 52 (2-3), pp. 103-110.

Migliore, L., Cozzolino, S. e Fiori, M. (2000). Phytotoxicity to e uptake of flumequine used in intensive aquaculture on the aquatic weed, *Lythrum salicaria* L. *Chemosphere*, 40 (7), pp. 741-750.

Mompelat, S., Le Bot, B. e Thomas, O. (2009). Occurrence e fate of pharmaceutical products e by-products, from resource to drinking water. *Environment International*, 35 (5), pp. 803-814.

Montovani, P.A.B. (2010). Fitodisponibilidade de metais pesados na cultura do milho (*Zea mays*) cultivado em solos de diferentes texturas, tratados com bioossólido. Tese de Mestrado. [Em linha]. Disponível em: [http://tede.unioeste.br/tede/tde\\_arquivos/3/TDE-2011-06-05T175608Z-578/Publico/Patricia\\_Andrea\\_Bertuol\\_Montovani.pdf](http://tede.unioeste.br/tede/tde_arquivos/3/TDE-2011-06-05T175608Z-578/Publico/Patricia_Andrea_Bertuol_Montovani.pdf). [Consultado a 18/07/11].

Nikolaou, A., Meric, S. e Fatta, D. (2007). Occurrence patterns of pharmaceuticals in water e wastewater environments. *Analytical e Bioanalytical Chemistry*., 387 (4), pp. 1225-1234.

Nimenya, H., Delaunois, A., La Duong, D., Bloden, S., Defour, J., Nicks, B. e Ansay, M. (1999). Short-term toxicity of various pharmacological agents on the in vitro nitrification process in a simple closed aquatic system. *Atla-Alternatives to Laboratory Animals*, 27 (1), pp. 121-135.

Nunes, B. (2006). Pharmaceutical drugs in the environment: change of the paradigm. pp. 90-103.

Oaks, J.L., Gilbert, M., Virani, M.Z., Watson, R.T., Meteyer, C.U., Rideout, B.A., Shivaprasad, H.L., Ahmed, S., Chaudhry, M.J.I., Arshad, M., Mahmood, S., Ali, A. e Khan, A.A. (2004). Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature*, 427 (6975), pp. 630-633.

Pro, J., Ortiz, J.A., Boleas, S., Ferneez, C., Carbonell, G. e Tarazona, J.V. (2003). Effect assessment of antimicrobial pharmaceuticals on the aquatic plant *Lemna minor*. *Bulletin of Environmental Contamination Toxicology*, 70 (2), pp. 290-295.

Quinn, B., Gagne, F. e Blaise, C. (2009). Evaluation of the acute, chronic e teratogenic effects of a mixture of eleven pharmaceuticals on the cnidarian, *Hydra attenuata*. *Science of the Total Environment*, 407 (3), pp. 1072-1079.

Redshaw, C.H., Cooke, M.P., Talbot, H.M., McGrath, S. e Rowle, S.J. (2008). Low biodegradability of fluoxetine HCl, diazepam e their human metabolites in sewage sludge-amended soil. *Journal of Soils e Sediments* 8 (4), pp. 217-230.

Rojas, L.R.L., Rojas, L.D.L. (2002). Substâncias de contraste para estudos radiográficos em cardiologia intervencionista. *Revision Cubana Medicine*, 41 (3), pp. 167-173.

Snyder, S.A., Keith, T.L., Verbrugge, D.A., Snyder, E.M., Gross, T.S., Kannan, K. e Giesy, J.P. (1999). Analytical methods for detection of selected estrogenic compounds in aquandous mixtures. *Environmental Science & Technology*, 33 (16), pp. 2814-2820.

Stackelberg, P.E., Furlong, E.T., Meyer, M.T., Zaugg, S.D., Henderson, A.K. e Reissman, D.B. (2004). Persistence of pharmaceutical compounds e other organic wastewater contaminants in a conventional drinking-water-treatment plant. *Science of the Total Environment*, 329 (1-3), pp. 99-113.

Steger-Hartmann, T., Kummerer, K. e Hartmann, A. (1997). Biological degradation of cyclophosphamide e its occurrence in sewage water. *Ecotoxicology e Environmental Safety*, 36 (2), pp. 174-179.

Stuer-Lauridsen, F., Birkved, M., Hansen, L.P., Lutzhoft, H.C.H. e Halling-Sorensen, B. (2000). Environmental risk assessment of human pharmaceuticals in Denmark after normal therapeutic use. *Chemosphere*, 40 (7), pp. 783-793.

Tambosi, J.L. (2008). Remoção de fármacos e avaliação de seus Produtos de degradação através de Tecnologias avançadas de tratamento. Tese de Doutorado [Em linha]. Disponível em: <http://www2.enq.ufsc.br/teses/d063.pdf>. [Consultado em 25/10/11].

Tavares, A., Aguiar, P. e Pereira, I.A. (2005). Produção de resíduos hospitalares na prestação de cuidados domiciliários. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*, 23 (2), pp. 49-62.

Ternes, T.A. (1998). Occurrence of drugs in German sewage treatment plants e rivers. *Water Research*, 32 (11), pp. 3245-3260.

Thiele-Bruhn, S. (2003). Pharmaceutical antibiotic compounds in soils - a review. *Journal of Plant Nutrition e Soil Science*, 166 (2), pp. 145-167.

Voulvoulis, N. e Bound, J.P. (2004). Pharmaceuticals in the aquatic environment - a comparison of risk assessment strategies. *Chemosphere*, 56 (11), pp. 1143-1155.

Voulvoulis, N., Bound, J.P. e Kitsou, K. (2006). Household disposal of pharmaceuticals e perception of risk to the environment. *Environmental Toxicology e Pharmacology*, 21 (3), pp. 301-307.

Wick, A., Fink, G., Joss, A., Siegrist, H. e Ternes, T.A. (2009). Fate of beta blockers e psycho-active drugs in conventional wastewater treatment. *Water Research*, 43 (4), pp. 1060-1074

Zerulla, M., Lange, R., Steger-Hartmann, T., Panter, G., Hutchinson, T. e Dietrich, D.R. (2002). Morphological sex reversal upon short-term exposure to endocrine

modulators in juvenile fathead minnow (*Pimephales promelas*). *Toxicology Letters*, 131 (1-2), pp. 51-63.

Ziylan, A. e Ince, N.H. (2011). The occurrence e fate of anti-inflammatory e analgesic pharmaceuticals in sewage e fresh water: treatability by conventional e non-conventional processes. *Journal of Hazardous Materials*, 187 (1-3), pp. 24-36.

## 4.2. LEGISLAÇÃO

Decisão da Comissão, de 3 de maio de 2000. *Estabelece uma lista de resíduos perigosos.* [Em linha]. Disponível em: <<http://vlex.pt/vid/decis-comiss-perigosos36383669>>, [Consultado em 15/10/11].

Decreto-Lei N.º 178/2006, de 5 de setembro. *Regova o anterior 239/97, e aplica-se a operações de gestão de resíduos, compreendendo toda e qualquer operação de recolha, transporte, armazenagem, triagem, tratamento, valorização e eliminação de resíduos, bem como às operações de descontaminação de solos e a monitorização dos locais de deposição após o encerramento das respetivas instalações.* [Em linha]. Disponível em: <<http://dre.pt/pdf1s/2006/09/17100/65266545.pdf>>, [Consultado em 12/10/11].

Decreto-Lei N.º 45/2008, de 11 de março. *Assegura a exequibilidade, na ordem jurídica nacional, das obrigações decorrentes para o Estado Português do Regulamento (CEE) N.º 259/93, do Conselho, de 1 de fevereiro, relativo à fiscalização e controlo das transferências de resíduos à entrada, no interior e à saída da Comunidade.* [Em linha]. Disponível em: <<http://dre.pt/pdf1s/2008/03/05000/0153901543.pdf>>, [Consultado em 12/10/11].

Decreto-Lei N.º 73/11, de 11 de junho. *Altera o regime geral da gestão de resíduos e transpõe para o ordenamento jurídico nacional a Diretiva n.º 2008/98/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 19 de novembro, relativa aos resíduos.* [Em linha]. Disponível em: [http://www.ecolub.pt/documentos/DL73\\_153\\_2003.pdf](http://www.ecolub.pt/documentos/DL73_153_2003.pdf), [Consultado em 15/10/11].

Decreto-Lei N.º 73/2011 de 17 de junho. *O presente diploma altera o regime geral da gestão de resíduos e transpõe a Diretiva n.º 2008/98/CE, do Parlamento Europeu e do*

*Conselho de 19 de novembro.* [Em linha]. Disponível em: <<http://dre.pt/pdf1sdip/2011/06/11600/0325103300.pdf>>, [Consultado em 12/10/11].

Despacho N.º 9/SEJ/97, publicado em 22 de abril. *Relativo à gestão dos resíduos hospitalares provenientes da atividade médico-legal.* [Em linha]. Disponível em: <[http://www.srsdocs.com/parcerias/publicacoes/diversos/residuos\\_hospitalares\\_relatorio.pdf](http://www.srsdocs.com/parcerias/publicacoes/diversos/residuos_hospitalares_relatorio.pdf)>, [Consultado em 15/10/11].

Despacho N.º 761/99, publicado a 31 de agosto. *Relativo à gestão dos resíduos hospitalares.* [Em linha]. Disponível em: <[http://www.srsdocs.com/parcerias/publicacoes/diversos/residuos\\_hospitalares\\_upcs.pdf](http://www.srsdocs.com/parcerias/publicacoes/diversos/residuos_hospitalares_upcs.pdf)>, [Consultado em 12/10/11].

Diretiva N.º 2008/98/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 19 de novembro. *Refere-se à gestão dos resíduos.* [Em linha]. Disponível em: <<http://dre.pt/pdf1sdip/2011/01/01400/0037700466.pdf>>, [Consultado em 15/10/11].

Portaria N.º 178/97, de 11 de março. *Relativa às alterações ao mapa de registos de resíduos hospitalares.* [Em linha]. Disponível em: <<http://dre.pt/pdf1sdip/1997/03/059B00/10621063.pdf>>, [Consultado em 15/10/11].

Regulamento CE N.º 1013/2006, de 14 de junho. *Estabelece as regras de transferência de resíduos.* [Em linha]. Disponível em: <<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32006R1013:PT:HTML>>, [Consultado em 15/10/11].

*Texto escrito conforme o novo Acordo Ortográfico - convertido pelo Lince.*