

Andreína da Silva Lages

**Presença ambiental de resíduos de fármacos: fontes,
concentrações, efeitos potenciais e formas de
tratamento.**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2011

Andreína da Silva Lages

**Presença ambiental de resíduos de fármacos: fontes,
concentrações, efeitos potenciais e formas de
tratamento.**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2011

Andreína da Silva Lages

**Presença ambiental de resíduos de fármacos: fontes,
concentrações, efeitos potenciais e formas de
tratamento.**

Monografia apresentada à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para
obtenção do grau de Licenciatura em Ciências Farmacêuticas.

Orientador:

Prof. Doutor Bruno Nunes

Porto, 2011

1 - Resumo

Na sociedade o uso de medicamentos tem uma importância fundamental no combate às várias doenças, sendo possível prolongar a longevidade humana. Nas sociedades desenvolvidas os medicamentos representam um meio de satisfazer os desejos da população e um estilo de vida mais cómodo. Devido a estas razões, o uso de medicamentos é cada vez maior, proporcionando o aparecimento de resíduos químicos derivados de medicamentos no ambiente. As principais causas para que isto aconteça são o facto do ser humano excretar os resíduos através das fezes e urina, e também no descarte indevido de medicamentos no meio ambiente. Neste trabalho, vamos perceber o ciclo dos medicamentos, desde o pedido de introdução no mercado até ao seu consumo e consequente inserção no meio ambiente e identificar os perigos que resultam do consumo e descarte inapropriado dos medicamentos que temos à disposição.

Palavras-chave: Medicamentos; Ambiente; Organismo; EMEA; INFARMED; Poluição; Toxicidade; Tratamento.

Abstract

In the society, the use of medicines has fundamental importance in fighting various diseases; however, the use of medicines also provides an extension of human longevity. In developed societies, pharmaceutical drugs are used to satisfy the desires of the population allowing a more comfortable lifestyle. For these reasons, the use of medicines is increasing, leading to the appearance of chemical residues derived from medicines in the environment. The main causes for this to happen are the fact that humans excrete residues through faeces and urine, and also (but less relevant) the improper disposal of medicines in the environment. This work intends to enlighten the cycle of pharmaceutical drugs, from its production until its use and subsequent release into the environment, identifying hazards that result from inappropriate use and disposal of medicines.

Agradecimentos

No momento em que apresento o meu trabalho final de curso não posso deixar de expressar o meu agradecimento a todos os que contribuíram para a sua realização e para a minha formação.

Em primeiro lugar cumpre destacar o Exmo. Prof. Doutor Bruno Nunes pela boa vontade, disponibilidade, simpatia, profissionalismo e atenção que me prestou ao longo da realização do trabalho, como também nos anos anteriores da minha formação na Universidade Fernando Pessoa.

A todos os Professores desta minha segunda casa pela contínua partilha de conhecimentos e boa vontade com que sempre responderam às minhas inúmeras questões e dificuldades. Agradeço todo o apoio durante toda esta fase.

A todas as minhas amigas que ao longo de todos estes anos académicos me acompanharam e apoiaram.

Por fim, quero agradecer de forma especial à minha família por toda a dedicação que tiveram desde sempre.

A todos, um muito obrigado!

“Deus quer, o homem sonha, a obra nasce”

Fernando Pessoa

Índice

1 - Resumo.....	4
2 - Introdução.....	15
3- Ciclo do medicamento de uso humano	17
3.1- Do fabricante ao consumidor.....	17
3.2 Destinos dos medicamentos após o seu consumo.....	20
4- Presença de resíduos de medicamentos no ambiente e aspectos toxicológicos na saúde humana	22
5- Categorias de medicamentos encontrados no ambiente	26
5.1- Analgésicos e anti-inflamatórios	26
5.1.1- Diclofenac.....	26
5.1.1.1- Efeitos ecotoxicológicos.....	27
5.1.1.2- Remoção do diclofenac em ETAR	28
5.2- Antidepressivos	31
5.3- Antiepilépticos.....	32
5.3.1- Carbamazepina	32
5.3.1.1- Efeitos ecotoxicológicos.....	32
5.3.1.2 - Remoção da carbamazepina em ETAR	34
5.4-Medicamentos utilizados em patologias cardiovasculares	35
5.4.1- Ácido clofíbrico.....	36
5.4.1.1- Efeitos ecotoxicológicos.....	37
5.4.1.2- Remoção de ácido clofíbrico em ETAR.....	37
6- Caracterização dos destinos finais dos compostos farmacêuticos em termos ambientais.....	39
6.1- Partição	39
6.2- Degradação	40
6.3- Bioacumulação, bioamplificação e biotransformação	40

7 - Tratamento de efluentes poluídos com substâncias farmacêuticas	42
7.1 - Lamas activadas.....	43
7.2 - Ozonização	45
7.3 - Processos avançados de oxidação.....	46
7.3.1 - Processo avançado de oxidação por UV.....	46
7.3.2 - Processo avançado de oxidação com recurso a UV/H ₂ O ₂	46
7.3.3 - Processo de Fenton	47
7.3.4 - Processo avançado de oxidação foto-Fenton.....	47
7.3.5 - Fotocatálise.....	47
7.3.6 - Bioreactores de Membrana.....	50
7.3.7 – Microfiltração	51
7.3.8 – Ultrafiltração	51
7.3.9 - Nanofiltração	52
7.3.10 - Osmose Inversa	52
7.3.11 - Carvão activado	54
7.3.12 - Leitos Percoladores	56
7.3.13 - Leitos de macrófitas	57
8 - Factores que influenciam a remoção e fármacos dos sistemas de tratamento de águas	61
9- Avaliação de risco ambiental colocado pelos compostos de utilização farmacêutica - ERA (Environmental Risk Assessment)	63
10 - Técnicas de processamento para reciclagem e valorização	70
10.1- Eliminação final.....	71
11 - VALORMED – Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos Lda.....	73
12- Conclusão	75
13- Bibliografia	76

Índice de figuras

Figura 1 - Possíveis rotas de dispersão de fármacos no ambiente

Figura 2 - Circuito interactivo do Medicamento de Uso Humano

Figura 3 - Estrutura química do diclofenac

Figura 4 - Eficiência de remoção de diclofenac em ETARs

Figura 5 - Consumo dos medicamentos ansiolíticos, hipnóticos, sedativos e antidepressivos em Portugal de 2002-2008

Figura 6 - Estrutura química da carbamazepina

Figura 7 - Percentagem de carbamazepina removida numa escala laboratorial e real de sistemas convencionais de lamas activadas, reactores de membrana à escala laboratorial e piloto, e SBRs

Figura 8 - Eficiências de remoção da carbamazepina, ibuprofeno e ácido clofíbrico pela LECA.

Figura 9 - Estrutura química do ácido clofíbrico

Figura 10 - Representação da estação piloto utilizada no estudo realizado por Kimura et al., 2005

Figura 11 - Esquema representativo do sistema convencional de lamas activadas

Figura 12 - Representação esquemática da formação de ozono na estratosfera

Figura 13 - Diagrama esquemático de bioreactores de membrana: (a) bioreactor integrado com módulo de membranas imerso, e (b) bioreactor com unidade de membranas externa

Figura 14 - Diagrama esquemático de um processo de membranas por osmose inversa com pré e pós-tratamento.

Figura 15- Diagrama esquemático de colunas de carvão activado

Figura 16 - Remoção média de cada composto farmacêutico analisado em 65 dias

Figura 17 - Diagrama esquemático de um leito percolador

Figura 18 - Diferentes tipos de escoamento utilizados em leitos artificiais de macrófitas

Figura 19 - Diagramas esquemáticos de leitos de macrófitas de fluxo superficial (a) e fluxo sub-superficial (b)

Figura 20 - Possíveis percursos de recolha dos resíduos de medicamento

Figura 21 - Exemplo de aterro sanitário

Figura 22 - Circuito dos medicamentos, resíduos e fluxos financeiros do sistema da Valormed para as embalagens e medicamentos de uso humano

Índice de tabelas

Tabela 1- Valores experimentais de NOEC, LOEC e EC₅₀ obtidos com bactérias, rotíferos, cladóceros e peixes expostos a diclofenac

Tabela 2- Concentrações de diclofenac em afluentes e efluentes em ETARs e eficiência de tratamentos de remoção segundo diversos autores

Tabela 3- Valores experimentais de NOEC, LOEC e EC₅₀ obtidos com bactérias, rotíferos, cladóceros e peixes submetidos a carbamazepina

Tabela 4- Valores experimentais de NOEC, LOEC e EC₅₀ obtidos com bactérias, rotíferos, cladóceros e peixes expostos ao ácido clofíbrico

Tabela 5- Partição de compostos farmacêuticos segundo a gradação de log Kow

Tabela 6- Classificação dos regimes das lamas activadas

Tabela 7- Estudos representativos de 3 fármacos mais comuns tratados por processos avançados de oxidação

Tabela 8- Resumo de degradação de alguns compostos farmacêuticos após ozonização e processos avançados de oxidação

Tabela 9- Valores padrão para cálculo PEC_{surfacewater} na fase I

Tabela 10- Dados necessários para o Cálculo do F_{pen}

Tabela 11- Destino de produtos químicos e estudos dos efeitos necessários na fase 2 A

Tabela 12- Fases abordadas no environmental risk assesment (ERA)

Tabela 13- Parâmetros e padrões utilizados no cálculo do PEC_{surfacewater}

Tabela 14- Estudos referentes a avaliação dos riscos terrestres na fase 2 B

Abreviaturas

ACS - Alto comissariado da Saúde

AIM - Autorização de Introdução no Mercado

AINE - Anti-inflamatórios não-esteróides

CAG - Carvão activado granular

CAP - Carvão activado em pó

CBO5 - Carência bioquímica de oxigénio-5 dias

COX-2 - Enzima ciclooxigenase isoforma 2

DT - Dose terapêutica

GABA - Ácido gama-aminobutírico

IMAO - Inibidores de monoaminoxidase

INFARMED - Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento

CMBR - Conventional membrane bioreactor

CQO – Carência química de oxigénio

DDT - Dicloro-Difenil-Tricloroetano

EC₅₀ - Effective concentration 50%

EMEA - Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos.

ETAR - Estação de tratamento de águas residuais

EUA - Estados Unidos da América

FEDESA - Federação Europeia de Saúde

F/M - Food/Microorganisms

ICH - Conferência Internacional de Harmonização

IRAR - Instituto Regulador de Águas e Resíduos

Kow - Coeficiente de partição octanol-água

LC50 - Lethal concentration 50

LER - Lista Europeia de Resíduos

LOEC - Lowest observed effect concentration

LOEL - Lowest observed effect level

MBR - Membrane bioreactors

MF - Microfiltração

MV - Medicamentos veterinários

MVS - Matéria volátil em suspensão

NF - Nanofiltração

NOAEL - No observed adverse effect level

NOEC - No observed effect concentration

OI - Osmose inversa

OMS - Organização Mundial de Saúde

PBT - Persistent, bioaccumulative and toxic

PEC - Predicted Environmental Concentration

PGs - Prostaglandinas

ppb - Partes por bilião

ppt – Partes por trilião

RSU - Resíduos Sólidos Urbanos

SIGRE - Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens

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

SBRs - Sequencing batch reactors

SNS - Sistema Nacional de Saúde

STC - Sistema de tratamento convencional

TRH - Tempo retenção hidráulico

UF - Ultrafiltração

UV - Ultravioleta

UE - União Europeia

VALORMED - Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos, Lda

vPvB - Very persistent and bioaccumulative

2 - Introdução

Pelo mundo inteiro e desde há muito tempo que os medicamentos são utilizados com diversas finalidades, seja na prevenção, diagnóstico ou tratamento de doenças. Tal diversidade implica que esta classe de compostos químicos possua múltiplas actividades biológicas, que podem ser mantidas mesmo após metabolização e excreção destes compostos para o meio ambiente. Existe uma gama alargada de princípios activos que possuem características de estabilidade e resistência a vários factores externos como o pH, a temperatura, ou a humidade, essenciais para que os medicamentos possam exercer a sua função no organismo. Estas características, que justificam a manutenção da sua actividade biológica no organismo humano aquando da sua toma terapêutica, fazem com que os fármacos se mantenham no meio ambiente como compostos biologicamente activos. Os resíduos de medicamentos constituem-se assim como componentes resistentes, de difícil degradação, que podem contaminar o solo e a água representando um risco para a saúde pública e para o meio ambiente.

Para a comercialização dos medicamentos é necessária a realização de estudos que garantam a segurança dos consumidores face a possíveis reacções adversas que um medicamento poderá vir a desenvolver, tanto no organismo humano como posteriormente no meio ambiente. No entanto, existe ainda pouca informação relativamente aos efeitos que podem surgir nos organismos aquáticos ou terrestres aquando de uma exposição accidental a produtos químicos desta natureza. Esta questão é colocada pelo facto de já há muito tempo ocorrer a libertação de fármacos para o meio ambiente mas só recentemente terem sido iniciados e desenvolvidos estudos que detectam e quantificam a sua presença no mesmo.

Para perceber um pouco como facto ocorre, podemos observar o diagrama abaixo que explica as possíveis rotas que um fármaco pode seguir no meio ambiente depois da sua produção e posterior consumo pelos seres vivos, sejam humanos ou animais.

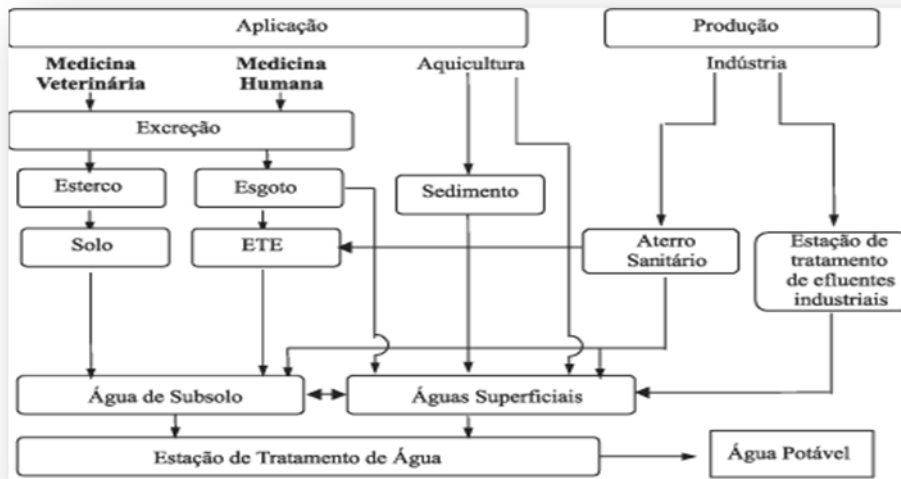


Figura 1 – Possíveis rotas de dispersão de fármacos no ambiente (Adaptado a partir de Bila et al., 2003)

Existem entidades reguladoras que garantem a eficácia e segurança dos medicamentos através de avaliações técnico-científicas, como é o caso do Infarmed, estrutura nacional que autoriza a colocação do medicamento no mercado. Nesse sentido, é necessário um processo de Autorização de Introdução no Mercado (AIM). O sistema de Autorização de Introdução no Mercado pode ser efectuado a nível nacional ou em coordenação com os restantes Estados Membros na União Europeia e Comissão Europeia, tendo que recorrer à Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos (EMA), sendo esta formada por um comité científico de peritos nomeados por cada Estado-Membro.

Os objectivos deste trabalho são perceber os métodos de certificação e comercialização de medicamentos, identificar os potenciais perigos do uso dos vários tipos de medicamentos existentes no mercado para o meio ambiente, apresentar tipos de tratamento possíveis e propor uma resolução para o problema em causa.

3- Ciclo do medicamento de uso humano

3.1- Do fabricante ao consumidor

Esta etapa começa na investigação e desenvolvimento de um dado medicamento, através de meios tecnológicos de pesquisa científica rigorosa com vista a garantir a eficácia e segurança de um medicamento. Segue-se a realização de ensaios clínicos de medicamentos para uso humano que é regulada pelo regime jurídico estabelecido pela Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto, que transpõe para a ordem jurídica nacional a Directiva 2001/20/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de Abril. Isto, para garantir que os ensaios realizados sejam efectuados respeitando as regras europeias de aplicação de boas práticas clínicas conduzidas aos medicamentos de uso humano (Infarmed, 2010).

De acordo com a Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto, um ensaio clínico é definido como "qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respectiva segurança ou eficácia" (Infarmed, 2010).

Posteriormente, segue-se o pedido de autorização por parte do Infarmed para que o medicamento em causa possa ser colocado no mercado, sendo necessária a concepção de uma autorização para o efeito, a Autorização de Introdução no Mercado (AIM).

Caso um medicamento sofra modificações, seja na sua apresentação, dosagem, etc., é necessário que essas modificações sejam autorizadas pelo Infarmed, e seguem procedimentos padronizados, e denominados Alterações aos Termos da AIM, de forma a manter-se sempre actualizado.

Os procedimentos acima descritos configuram a designada Avaliação Técnico-científica. O medicamento já pode ser fabricado através das entidades titulares de instalações que se dedicam ao fabrico de medicamentos e produtos de saúde, e que por sua vez, estão sujeitas ao licenciamento industrial nos termos da legislação aplicável - Decreto-Lei n.º 69/2003, de 10 de Abril, Decreto Regulamentar n.º 8/2003, de 11 de

Abril, Portaria n.º 464/2003, de 6 de Junho, sendo o Ministério da Economia e Inovação a entidade coordenadora do licenciamento industrial.

Depois da produção, o medicamento é distribuído, sendo a sua comercialização sujeita aos requisitos legais do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, na observância das Boas Práticas de Distribuição. Esta actividade de distribuição por grosso de medicamentos de uso humano está sujeita a autorização do Infarmed. Após a distribuição, o medicamento sofrerá dispensa, em que é prescrito por um médico e comercializado numa farmácia e utilizado pelo consumidor.

Simultaneamente, são desenvolvidos duas avaliações ao longo do ciclo; uma avaliação técnico-científica, cujo objectivo é garantir a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos colocados no mercado. Esta avaliação segue critérios rigorosos e normas orientadoras, nomeadamente as publicadas no Eudralex, EMEA e Internacional Conference Harmonization (ICH), tendo por linha de base a legislação aplicável.

Paralelamente é efectuada uma avaliação económica e de comparticipação, que visam fundamentar a decisão de comparticipação por parte do Estado em relação ao preço dos medicamentos, consoante a sua avaliação nas vertentes fármaco-terapêutica e económica (Infarmed, 2010).

De uma forma geral podemos descrever este ciclo através da figura nº 2 que se segue;

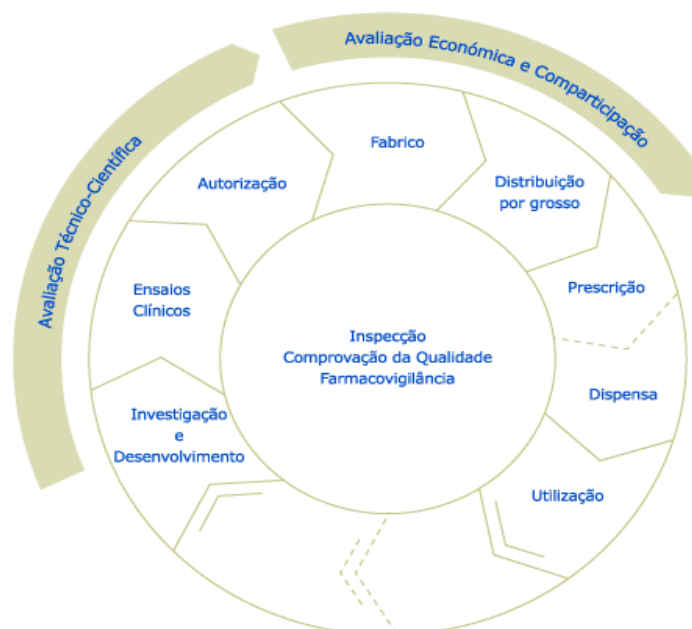


Figura 2- Circuito interactivo do Medicamento de Uso Humano (adaptado a partir de Infarmed, 2010)

A partir de todos os procedimentos listados, é possível constatar que após a sua toma, mais nenhum processo é preconizado no sentido de avaliar o destino final de um dado fármaco, nem tão pouco quantificar os seus efeitos após libertação a partir do paciente humano.

3.2 Destinos dos medicamentos após o seu consumo

Uma vez adquiridos, os medicamentos podem seguir destinos muito diferentes. Isto porque uma grande parte é consumida, mas outra parte acaba por não ser administrada e é guardada em casa ou devolvida a terceiros (hospitais, farmácias etc.) ou então, descartada (Ruhoy et al., 2007).

Assumindo que o medicamento é consumido de forma apropriada, este causará no organismo uma série de reacções ou alterações de processos metabólicos para que seja possível desenvolverem a sua acção farmacológica e terapêutica, sendo no final excretados pelo corpo humano, regra geral após degradação metabólica. Esta excreção ocorre predominantemente por via urinária e fecal tendo fim nos meios aquáticos (águas de superfície) ou estações de tratamento de águas residuais (ETARs) no caso de estar operacional (Bound e Voulvoulis, 2005). A capacidade de resposta das ETARs a esta situação é limitada, verificando-se que muitos dos compostos que aqui chegam são descarregados nos meios aquáticos para onde a ETAR encaminha o seu efluente final (Bound e Voulvoulis, 2005).

Os medicamentos nem sempre têm o final inicialmente pretendido, que é a sua utilização terapêutica, verificando-se que muitas das vezes a posologia prescrita pelo médico não é administrada correctamente, observando-se cada vez mais a acumulação de medicamentos em casa, até que os prazos de validade esgotem (Ruhoy et al., 2007).

Os motivos que levam as pessoas a seleccionar destinos diferentes para os seus medicamentos fora de uso são de natureza diversa. Algumas desfazem-se dos medicamentos imediatamente após o seu consumo, enquanto outras tendem a manter os medicamentos até fazerem uma limpeza geral dos mesmos (Bound e Voulvoulis, 2005).

Segundo Kuspis e Krenzelok (1996), que publicaram um estudo sobre práticas de descarte de medicamentos nos Estados Unidos da América, foi possível concluir que dos 500 inquiridos, apenas 1,4% tinha devolvido os medicamentos à farmácia, 54% eliminaram-nos para o lixo convencional e 35,4% para a sanita ou lavatório, 7,2% não eliminaram nenhum tipo de medicação e apenas 2% relatou ter consumido toda a medicação antes de expirar o seu prazo de validade. Dez anos depois, num outro inquérito realizado por Seehusen e Edwards (2006), também nos EUA, a uma amostra de 301 indivíduos militares e seus familiares utentes de uma farmácia de um centro médico militar revelou os seguintes resultados relativos ao destino dado aos medicamentos fora de uso: 54,2% guardam em casa, 53,8% despejam para a sanita,

35,2% enxaguam e despejam para o lavatório, 22,9% devolvem nas farmácias, 14,0% devolvem a uma entidade médica e 11% dão a familiares/amigos. Nesse mesmo estudo, os inquiridos consideraram como aceitável os seguintes destinos: 66,7% devolver os medicamentos nas farmácias, 53,0% devolver a uma entidade médica, 35,7% despejar para a sanita, 21% despejar para o lavatório, 15% guardar em casa e 2,7% dar a familiares/amigos. Através do estudo foi possível associar os comportamentos de devolução dos medicamentos nas farmácias e o grau de educação/informação prévia sobre o destino correcto a dar aos medicamentos.

4- Presença de resíduos de medicamentos no ambiente e aspectos toxicológicos na saúde humana

Entre 1996 e 2002, a venda de medicamentos aumentou cerca de 25%. Em 2002, 51% dos medicamentos vendidos no mundo eram consumidos nos Estados Unidos de América, 25% na Europa, 12% no Japão e 8% África, Austrália, Ásia e 4% na América latina (Xia et al, 2005). De acordo com estes dados, que demonstram um claro aumento da venda de medicamentos a nível global, pode considerar-se que é um assunto de particular relevância e actualidade a forma contínua como são introduzidos resíduos de medicamentos no meio aquático, uma vez que estes podem provocar efeitos imperceptíveis nos organismos, efeitos cumulativos tão significativos que seja impossível a sua reversibilidade (Daughton, 1999).

Nem todos os medicamentos são persistentes no ambiente; no entanto, a sua introdução no meio aquático, ainda que em doses muito pequenas, pode provocar alterações no ciclo de vida dos organismos (Daughton, 1999). A inserção de compostos tóxicos na cadeia alimentar pode causar sérios danos ao ser humano através da bioacumulação. Por exemplo, o DDT, composto utilizado pelas suas propriedades insecticidas, acumula-se na cadeia alimentar, uma vez que os animais são contaminados, e depois ingeridos pelos seus predadores, absorvendo indirectamente o DDT. Partindo da ideia que os predadores se alimentam de várias presas, acumulam muito DDT nos seus organismos. O DDT pode estar presente em níveis aceitáveis num lago, mas pode ser acumulado em plantas e peixes de consumo humano devido a uma bioacumulação ao longo da cadeia alimentar. Assim sendo, os peixes de consumo humano podem apresentar uma concentração elevada de DDT que pode ser tóxica para o homem (Hodgson et al., 2004). Um raciocínio similar pode ser realizado para os fármacos e seus resíduos. Dada a multiplicidade de compostos, alguns poderão ser suficientemente lipofílicos para exibirem comportamento com semelhanças ao descrito para o DDT.

São hoje já conhecidos os efeitos negativos de resíduos de medicamentos em seres humanos e animais. No entanto, os seus impactos no ambiente são ainda um tema recente que carece de investigações mais aprofundadas (Boxall, 2004). Foi aproximadamente há 30 anos que foi detectado pela primeira vez a ocorrência de resíduos de medicamentos no ambiente (Daughton, 2003). No entanto, só nos anos '90 é que foram desenvolvidas novas técnicas analíticas que permitissem de forma mais

eficaz a detecção e análise toxicológicas dos resíduos medicamentosos, levando finalmente este tema a uma nova dimensão (Bound et al., 2005).

Vários estudos recentes referem que a maioria dos processos de tratamento efectuados em ETARs são incapazes de remover estes compostos, sendo por isso transferidos para os meios receptores hídricos ou para o solo. A libertação destes compostos no ambiente levou à preocupação geral por parte da comunidade científica, sendo que em muitos países foram adoptadas outras práticas de descarte de medicamentos, que incluem a sua introdução no sistema dos resíduos sólidos urbanos, RSU (Musson et al., 2009).

A comunidade científica debate-se com algumas questões de avaliação de riscos ecológicos relativos à ocorrência de resíduos medicamentosos no ambiente. Todos os anos milhares de novos medicamentos são introduzidos no mercado, e disponibilizados para consumo; no entanto, não é considerado o vasto conjunto de efeitos fisiológicos que poderão surgir da sua utilização, sendo que os estudos efectuados nesta área são escassos e relativamente pouco aprofundados. É relevante definir testes de toxicidade para espécies – alvo, podendo prever por extrapolação os impactos dos resíduos de medicamentos ao nível de sistemas complexos de comunidades e ecossistemas. No entanto, alguns autores consideram que esta abordagem se encontra limitada a um conjunto pré-definido de respostas (Daughton et al., 1999).

Muitos medicamentos utilizados nos dias de hoje são delineados para atingir uma determinada via metabólica, quer em humanos, quer em animais, podendo desenvolver uma série de efeitos adversos nos sistemas metabólicos de organismos não – alvo, uma vez que alguns destes organismos partilham alguns receptores com os humanos. Os resíduos medicamentosos são encontrados no ambiente em quantidades muito pequenas, na ordem da parte por bilião ou trilião (ppb/ppt). Apesar de se encontrarem em concentrações baixas e não serem susceptíveis de causar efeitos agudos, é desconhecido se os receptores de organismos aquáticos são ou não sensíveis a estas concentrações, ou se estes resíduos poderão ou não ter efeitos sinérgicos em conjunto com outras substâncias que partilhem o mesmo mecanismo de acção, podendo representar um risco potencial (Daughton et al., 1999).

Foi nos anos ´80 que foi documentado pela primeira vez um medicamento de prescrição médica no ambiente. Os autores Garrison et al., (1999), identificaram o ácido clofíbrico (substância activa de uma grande variedade de medicamentos reguladores de lípidos no sangue, dislipidemizantes), e reportaram que esta substância se encontra em águas residuais não tratadas e efluentes de ETAR que operam em sistemas de lamas activada.

A cafeína e a nicotina constituíram os dois elementos mais prevalentes em afluentes e efluentes de ETAR operando sistema de lamas activadas (Garrison et al.,1999). Paralelamente, foi relatado o aparecimento de ácido salicílico e ácido clofíbrico por Hignite et al., (1977) e Daughton et al., (1999) em afluentes e efluentes de ETARs municipais em Kansas City, Missouri, EUA. Os autores observaram durante um período de 10 meses que o ácido clofíbrico foi detectado em efluentes da estação mencionada anteriormente. A descoberta mais alarmante surgiu quando comparadas as concentrações de ácido clofíbrico encontradas entre os afluentes e efluentes: foi verificada uma diferença de apenas 20% o que indica a dificuldade da remoção deste composto numa ETAR. No entanto a variação das concentrações entre afluentes e efluentes em relação ao ácido salicílico era muito grande o que demonstra uma maior capacidade para a remoção deste composto (Hignite et al., 1977 e Daughton et al.,1999). Existem muitas questões por parte da comunidade científica em relação a este tema, uma delas é saber se será possível conhecer os efeitos fisiológicos de um poluente da classe dos medicamentos dada a multiplicidade e mecanismos de acção tão diversos nos organismos. O estudo dos mecanismos de acção de um medicamento sobre as células começa conhecendo a selectividade dos medicamentos. Alguns medicamentos possuem uma baixa selectividade pelo que exercem os seus efeitos sobre muitos órgãos e tecidos, enquanto outros medicamentos são altamente selectivos, exercendo a sua função em células de um órgão específico (Merck, 2008). Para a maioria dos compostos químicos, a acção que exercem sobre o organismo é resultante da sua estrutura química, de tal modo que variações mínimas nessa estrutura alteram significativamente a selectividade do medicamento (Elliott et al., 2004). A maioria dos compostos exerce a sua acção sobre uma célula capaz de a reconhecer através de receptores que se encontram sobre a superfície celular, especificamente por ter a configuração molecular que se ajusta ao domínio de união do receptor. A selectividade de um fármaco para um ou vários órgãos é fundamentado principalmente pela adesão específica do medicamento ao receptor alvo. Alguns fármacos unem-se a um único tipo de receptores, enquanto outros têm a capacidade bioquímica de interagir com múltiplos tipos de receptores celulares (Merck, 2008). Tal facto potencia a possibilidade de interagirem com múltiplos receptores existentes nas espécies existentes nos meios receptores destes resíduos, nomeadamente no meio aquático.

Coloca-se ainda outra questão, devido ao facto da maioria dos medicamentos serem misturas racémicas. Isto quer dizer que há uma mistura de vários isómeros do mesmo

composto, sendo apenas um dos isómeros responsáveis pela acção terapêutica pretendida. Os restantes isómeros poderão ser os causadores dos efeitos secundários indesejados dos medicamentos (Daughton et al., 1999). No entanto hoje em dia a indústria farmacêutica está a ser motivada no sentido de produzir medicamentos contendo unicamente isómeros puros, diminuindo assim os efeitos secundários como também reduzir a dosagem total dos medicamentos, pelo menos em 50% (Daughton et al., 1999). Por outro lado esta atitude iria reduzir de forma significativa os resíduos dos medicamentos no meio ambiente.

É relevante a carência de conhecimentos de efeitos sinérgicos dos medicamentos, que ocorrem com a interacção de várias substâncias podendo provocar alterações bioquímicas em organismos expostos. Assim sendo, o comportamento de uma substância pode ser alterado na presença de outros compostos com vias farmacológicas de actuação similares (Boxall, 2004).

Nos últimos anos a comunidade científica reconheceu a necessidade de incluir os medicamentos no grupo de compostos que podem causar efeitos adversos em espécies não-alvo. Foi em 1995, na Alemanha, que surgiu o primeiro requerimento para que os medicamentos introduzidos no mercado fossem submetidos a uma série de testes de ecotoxicidade, isto de acordo com as Normas 92/18 EWG da União Europeia (Henschel et al, 1997; Daughton et al., 1999). No entanto ainda há um longo caminho a percorrer, visto a grande variedade de organismos tanto terrestres como aquáticos, a multiplicidade de efeitos fisiológicos possíveis de se desenvolver, uma vez que podem surgir alterações muito subtis de difícil percepção, que tendem a causar consequências por vezes não imediatas que só se manifestam após longos períodos de tempo (Daughton et al., 1999).

5- Categorias de medicamentos encontrados no ambiente

5.1- Analgésicos e anti-inflamatórios

Este grupo é dos compostos farmacêuticos mais vendidos no mundo inteiro, sendo que são produzidas quilotoneladas por ano. Como resultado do seu elevado consumo, bem como a sua elevada farmacocinética, os analgésicos e anti-inflamatórios podem atingir concentrações detectáveis no ambiente (Clouvers, 2003). Dentro dos mais frequentemente encontrados em amostras de água estão o paracetamol, ácido acetilsalicílico, diclofenac, cetoprofeno, ibuprofeno e indometacina.

5.1.1- Diclofenac

O diclofenac constitui a sétima substância activa mais vendida em Portugal, atingindo um valor total de 1 947 175 embalagens, sendo considerada um importante objecto de estudo (Infarmed, 2009). Estudos realizados indicam a presença de diclofenac em águas superficiais, subterrâneas e inclusive de consumo humano, uma vez que os sistemas de tratamento em Portugal não permitem a remoção completa deste composto nas águas. Só no ano 2007 foram vendidas 1.947.175 embalagens em Portugal (Infarmed, 2008).

Pertence ao grupo fármacoterapêutico dos anti-inflamatórios não esteróides, sendo utilizado em situações de artrites ou lesões agudas (Ferreira e Ferreira, 2006).

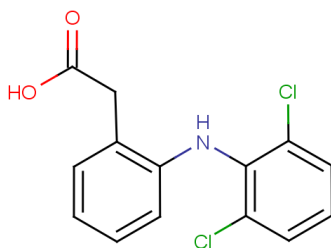


Figura 3- Estrutura química do diclofenac (Adaptado a partir de National Library of Medicine, 2010)

A acção anti-inflamatória do diclofenac está relacionada com a inibição da COX-2, que é responsável pela síntese de PGs que são intermediárias no processo inflamatório (Rang et al., 2001).

O diclofenac é eliminado sob a forma de glucuronidos e sulfatos conjugados dos metabolitos. Menos de 1% de fármaco é excretada sob a forma inalterada (Davies et al., 1997).

No Paraná (Brasil), foi feita a avaliação do risco ambiental dos anti-inflamatórios não-esteróides (AINE) diclofenac e ibuprofeno, usando um modelo de avaliação da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) em 323 cidades, o ensaio revelou um risco ambiental acrescido em 12 cidade relativamente ao diclofenac e 51 cidades para ibuprofeno (Gamarra Junior, 2007). Num outro estudo, Ternes (1999), documentou valores de diclofenac, indometacina, ibuprofeno, naproxeno, cetoprofeno e fenazona em efluentes de ETAR com concentrações acima de 1 g/L. À excepção do cetoprofeno, os restantes compostos foram também encontrados em águas superficiais em concentrações mais reduzidas.

O diclofenac pode apresentar efeitos sobre a mutação de microorganismos, já que foi demonstrada alguma acção anti-microbiana, especialmente em valores baixos de pH e contra bactérias Gram (+) ou fungos dermatófitos (Berger et al., 1986).

5.1.1.1- Efeitos ecotoxicológicos

Existem estudos que demonstram os efeitos ecotoxicológicos do anti-inflamatório diclofenac no ambiente. Ferrari et al. (2003), demonstrou a ecotoxicidade do anti-inflamatório diclofenac (resultados compilados no Quadro nº 1), classificando o diclofenac segundo a exposição dos organismos testados a perigosidade que varia entre “perigoso para organismos aquáticos” quando o EC₅₀ se encontra entre 11-100 mg/L “muito tóxico para organismos aquáticos” quando apresentam valores de EC₅₀ inferior a 1 mg/L, e “tóxico para organismos aquáticos” quando o EC₅₀ se encontra entre 1 - 10 mg/L.

Quadro 1- Valores experimentais de NOEC, LOEC e EC₅₀ obtidos com bactérias, rotíferos, cladóceros e peixes submetidos a diclofenac (Adaptado a partir de Ferreira e Ferreira, 2006).

<u>Toxicidade Aguda</u>		µg/L
<i>V. fischeri</i> 30 min	EC50	114 554
<i>D. magna</i> 48h	EC50	22 430
<i>C. dubia</i> 48 h	EC50	22 704

<u>Toxicidade Crónica</u>		
<i>P. subcapitata</i> 96h	NOEC	0000
	LOEC	20000
<i>B. calyciflorus</i> 48h	NOEC	12500
	LOEC	25000
<i>C. dúbia</i> 7 dias	NOEC	1000
	LOEC	2000
<i>D. rerio</i> (ELS) 10 dias	NOEC	4000
	LOEC	8000

Outro estudo realizado investigou a letalidade e teratogenicidade do diclofenac em trutas arco-íris, durante uma exposição de 4 semanas, levando a alterações histopatológicas nos rins e brânquias, utilizando concentrações de 5 µg/L, e estabelecendo-se um NOEC de 1µg/L (Schwaiger et al., 2004)

Com concentrações mais elevadas, de 20µg/L foram observadas alterações degenerativas das células epiteliais respiratórias, interferindo também nas funções respiratórias normais da espécie (Triebkorn et al., 2004).

Um estudo descrito em 1997, visou avaliar os efeitos toxicológicos decorrentes da exposição de *Oryzias latipes* a diclofenac. Este estudo reportou efeitos toxicológicos a nível celular e carcinogénicos nos tecidos desta espécie de peixe. Além disso, exposição a uma concentração de 1µg/L resultou numa diminuição da expressão do gene da vitelogenina, proteína específica do vitelo do ócito, sintetizada pelas fêmeas (Hong et al., 2007).

5.1.1.2- Remoção do diclofenac em ETAR

Como foi referido anteriormente, o diclofenac é dos compostos farmacêuticos mais importantes a considerar, devido ao seu elevado consumo pelos humanos, e como consequência, maior prevalência nas águas residuais. O mais problemático é a sua baixa remoção em estações de tratamento de águas residuais, que se cifra em 17% da quantidade inicial de diclofenac que entra nas estações de tratamento (Heberer, 2002).

Através do seguinte quadro é possível observar as concentrações de diclofenac em afluentes e efluentes de ETARs e verificar a eficiência de diversos tratamentos para a remoção do diclofenac.

Tabela 2- Concentrações de diclofenac em afluentes e efluentes de ETARs e eficiência de tratamentos de remoção segundo diversos autores (Adaptado a partir de Roque, 2009)

Composto	Concentração afluente $\mu\text{g/L}$	Concentração efluente $\mu\text{g/L}$	Sistema de tratamento	Remoção máxima (%)	Referência
Diclofenac	2,8	1,9	Bioreactores de membrana	23-30	Quintana et al., 2005.
	1,47-1,9	0,4-1,9	Lamas activadas e tratamento químico com FeCl_3		Trauxeu-Wuersch et al., 2005.
	$0,35 \pm 0,1$	0,17-0,35	Tratamento químico para remoção de fósforo e Lamas activadas	9-60	Lindqvist et al., 2005.
	1,0	0,3	Leito percolador e lamas activadas	71,0	Roberts and Thomas, 2005.

Como é possível constatar, no quadro anterior nenhum dos métodos utilizados conseguiu a remoção total do diclofenac. A remoção total é no entanto possível de conseguir através de métodos mais sofisticados de oxidação. Um dos processos sugeridos envolve o método do Foto-Fenton, que consiste na reacção de sais de ferro e peróxido de hidrogénio produzindo radicais hidroxilo, catalisado por radiação na faixa do UV e visível, durante 100 minutos. Estes radicais têm um elevado poder oxidante e não são selectivos, pelo que podem degradar uma grande variedade de compostos orgânicos, podendo levar até a completa mineralização (Cunha et al, 2007).

Por outro lado, um trabalho realizado por Kimura et al., (2007) revelou uma eficiência de remoção de 80%, após tratamento com bioreactor de membrana com tempos de retenção de lamas elevados (65 dias).

Existem muitas técnicas aplicadas na remoção de diclofenac nas ETARs onde a eficiência varia entre 0% e 80% como se verifica na Figura 4, sendo que a maioria remove apenas entre 21 e os 40% (Zhang et al, 2008).

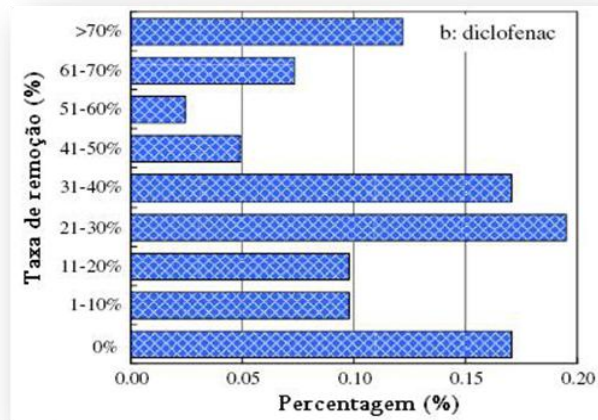


Figura 4 - Eficiência de remoção do diclofenac nas ETAR (Adaptado a partir de Zhang et al., 2008).

5.2- Antidepressivos

Foi na década de 50 que foram descobertos os fármacos antidepressivos, tornando possível o tratamento de transtornos depressivos. Os medicamentos antidepressivos têm a capacidade de aumentar a concentração de neurotransmissores na fenda sináptica através da inibição do metabolismo, bloqueio de recaptura neuronal ou actuação em autoreceptores pré-sinápticos (Bezchlibnyk-Butler et al., 1999).

Na figura apresentada a seguir é possível constatar o aumento de consumo deste tipo de medicamentos em Portugal de ano para ano, sendo de esperar o surgimento de alguns destes compostos no meio ambiente, podendo afectar organismos aquáticos e terrestres (Schultz et al., 2008).

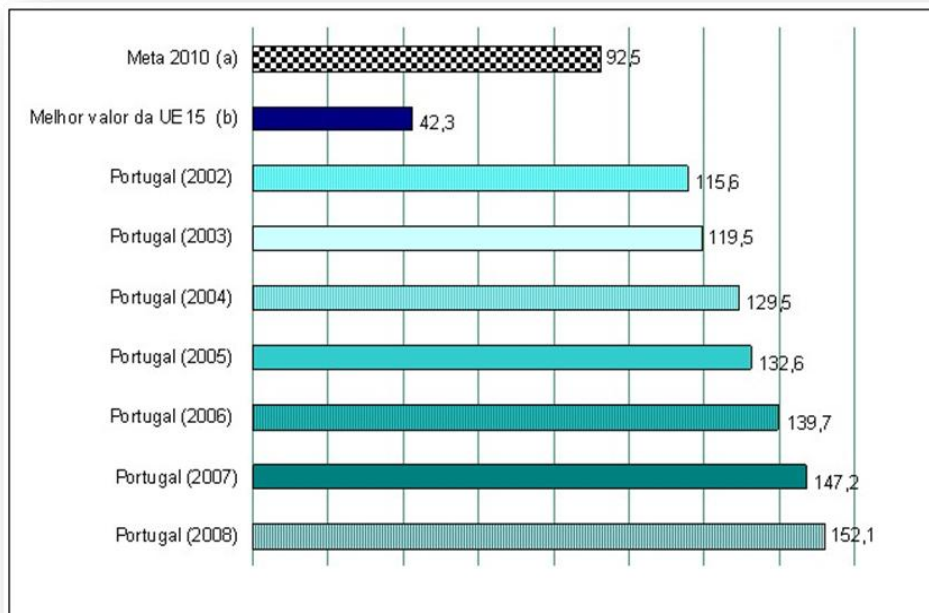


Figura 5- Consumo dos medicamentos ansiolíticos, hipnóticos, sedativos e antidepressivos em Portugal de 2002-2008 (Adaptado a partir de ACS- Alto Comissariado da Saúde, 2009).

Um estudo recente demonstrou a presença significativa de fluoxetina, sertralina e nortsertralina em vários tecidos examinados (tecidos cerebrais, fígado e músculos) de uma população de peixes das espécies *Lepomis macrochirus*, *Ictalurus punctatus* e *Pomoxis nigromaculatus*. Foi determinado que estes compostos são capazes de afectar o sistema fisiológico destas espécies (Schultz et al., 2008)

5.3- Antiepilépticos

5.3.1- Carbamazepina

A carbamazepina é o principal antiepiléptico de primeira linha para o tratamento de crises parciais e generalizadas tónico-clónicas, actuando através do bloqueio dos canais de sódio. Está inserida no grupo dos 100 medicamentos mais vendidos em Portugal, segundo o Infarmed. Só em 2007 foram dispensadas mais de 335.000 embalagens que constituíam a carbamazepina como princípio activo (Infarmed, 2007).

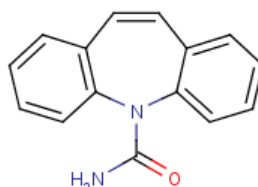


Figura 6- Estrutura química da carbamazepina (Adaptado de National Library of Medicine, 2010)

A carbamazepina é metabolizada no fígado, originando vários metabolitos dentro dos quais o composto activo carbamazepina-10,11-epóxido é o mais importante. São formados outros compostos de carácter farmacológico inactivo, como é o caso dos glucuronídeos, que são excretados pela urina. Após a administração de uma dose oral única de 400 mg de carbamazepina, 72% são excretadas na urina e 28% nas fezes. Na urina, cerca de 2% da dose são recuperadas como substância inalterada e cerca de 1% como metabolito 10,11-epóxido, farmacologicamente activo (Borges et al., 1999).

5.3.1.1- Efeitos ecotoxicológicos

Em 2002, foram estudados os efeitos ecotoxicológicos da carbamazepina em bactérias, algas, microcrustáceos e peixes. Este estudo, conduzido por Ferrari et al, (2002), avaliou os efeitos agudos e crónicos sobre estes organismos, obtendo os resultados que se apresentam no Quadro 3. Foi possível demonstrar uma toxicidade

crónica a 25 µg/L no crustáceo *Ceriodaphnia dubia*, sugerindo o potencial de perigosidade da carbamazepina para o meio hídrico (Ferrari et al., 2002).

Quadro 3 – Valores experimentais de NOEC, LOEC e EC₅₀ obtidos com bactérias, rotíferos, cladóceros e peixes submetidos a carbamazepina (Adaptado a partir de Ferrari et al., 2002).

<u>Toxicidade Aguda</u>		µg/L
<i>V. fischeri</i> 30 min	EC50	□ 81000
<i>D. magna</i> 48h	EC50	□ 13800
<i>C. dúbia</i> 48 h	EC50	77700
<u>Toxicidade Crónica</u>		
<i>P. subcapitata</i> 96h	NOEC	□ 100000
	LOEC	□ 100000
<i>B. calyciflorus</i> 48h	NOEC	377
	LOEC	751
<i>C. dúbia</i> 7 dias	NOEC	25
	LOEC	100
<i>D. rerio</i> (ELS) 10 dias	NOEC	25000
	LOEC	50000

Existem diversos estudos acerca dos efeitos da carbamazepina nos organismos aquáticos. Este composto é considerado tóxico para cnidários (EC₅₀ entre 1 – 10 mg/L) e não tóxico para crustáceos e peixes (EC₅₀> 100 mg/L). Os resultados obtidos neste ensaio revelaram que não é expectável que a carbamazepina produza efeitos tóxicos agudos no biota aquático sob estas circunstâncias. Contudo, os efeitos crónicos e os efeitos sinérgicos com outros químicos não podem ser excluídos e deverão ser investigados (Jones et al., 2002).

Num outro estudo publicado em 2005, foram analisados os efeitos da carbamazepina em *Chironomus riparius*, invertebrados aquáticos pertencentes à família dos *quironomídeos*. Este estudo demonstrou uma baixa toxicidade aguda da carbamazepina para estes organismos aquáticos. No entanto, quando expostos a sedimentos contaminados, os ensaios demonstraram efeitos crónicos significativos e específicos nos organismos, tais como o bloqueio da fase de pupa (fase de desenvolvimento), bem como a emergência nos *Chironomus riparius* com valores de EC₁₀ de 70 a 210 µg/kg de peso seco (Oetken et al., 2005).

5.3.1.2 - Remoção da carbamazepina em ETAR

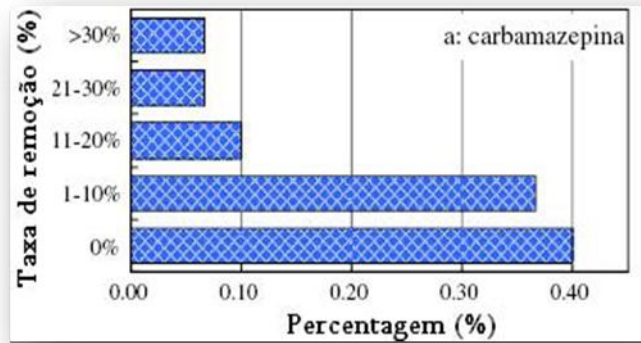


Figura 7- Percentagem de carbamazepina removida numa escala laboratorial e real de sistemas convencionais de lamas activadas, reactores de membrana à escala laboratorial e piloto, e SBRs (Adaptado a partir de Zhang et al., 2008).

Estes dados apresentados englobaram ensaios à escala laboratorial e real de sistemas convencionais de lamas activadas, reactores de membrana à escala laboratorial e piloto, e SBRs (sequencing batch reactors). Este estudo permitiu concluir que a carbamazepina é um composto persistente e que as eficiências de remoção das ETARs são, na maioria, abaixo dos 10%. Existindo ainda estudos em que, após o tratamento por lamas activadas foram obtidas taxas de remoção perto de 0%, justificando o resultado devido à elevada resistência da carbamazepina à degradação em ETARs (Castiglioni et al., 2006).

A percentagem de remoção mais elevada de carbamazepina foi de 53%, registada num sistema convencional de tratamento de águas residuais. Páxeus et al., (2004) assumiu que o elevado teor de óleos de silicone possivelmente tenha melhorado a eficiência de remoção por extrair a carbamazepina juntamente com o óleo de silicone anexado às lamas. Os óleos de silicone são análogos ao silício de carbono com base em compostos orgânicos e podem formar moléculas relativamente longas e complexas (Martín-Gil et al., 1997).

Dordio et al., (2009) estudaram a remoção de três compostos farmacêuticos – carbamazepina, ácido clofíbrico e ibuprofeno - através de leitos de macrófitas, com meio de enchimento constituído por agregados de argila expandida – LECA (MaxitGroup Portugal) (Zhang et al., 2008). Primeiramente foi testada a capacidade da LECA para remover os compostos farmacêuticos dissolvidos individualmente na água;

posteriormente testou-se a sua capacidade de remoção aquando da presença dos três compostos em simultâneo. Com isto, os autores concluíram que as eficiências de remoção são ligeiramente inferiores na presença da mistura dos três compostos. A LECA permitiu uma remoção de 60% a 95% de carbamazepina, para concentrações iniciais entre 1 mg/L a 50 mg/L, verificando-se uma relação linear entre as quantidades absorvidas/adsorvidas e as concentrações iniciais testadas.

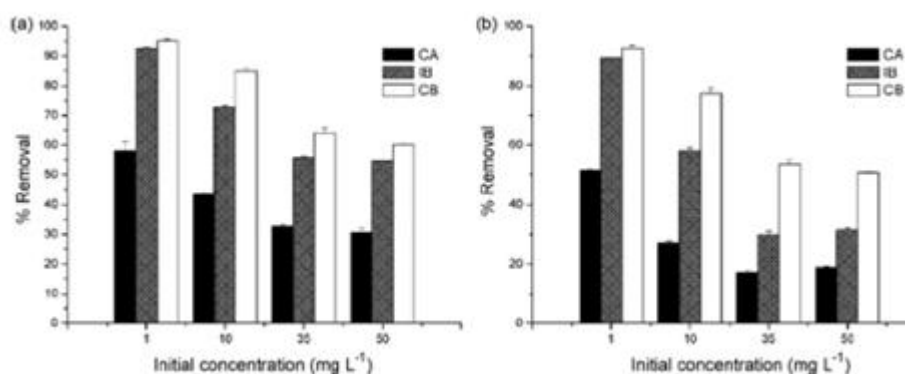


Figura 8 – Eficiências de remoção da carbamazepina, ibuprofeno e ácido clofibrico pela LECA, para cada concentração inicial e tempo de contacto de 144 horas. (a) ensaios realizados com cada composto presente individualmente na água e (b) ensaios realizados com a mistura de compostos (Adaptado a partir de Dordio et al., 2009).

De acordo com Ternes (2006), obteve-se uma eficiência de remoção da carbamazepina de 99% quando aplicado o tratamento por carvão activado. Tal facto deve-se ao elevado coeficiente de partição octanol-água (2,45), que permite que este anti-epiléptico fique adsorvido às partículas de carvão activado.

5.4-Medicamentos utilizados em patologias cardiovasculares

Segundo o Infarmed, a utilização de anti-hipertensores apresentou entre 1999 e 2003 um aumento de 28% em doses diárias definidas por 1000 habitantes/dia, passando de 183 em 1999 para 234 em 2003, correspondente a 40% no aumento dos encargos do SNS (Infarmed, 2005).

Existem vários beta-bloqueadores, tais como metoprolol, propranolol, betaxolol, bisoprolol e nadolol, que foram detectados em efluentes de ETARs municipais em concentrações significativas. Destes, apenas o metoprolol, propranolol e bisoprolol foram encontrados em amostras de águas superficiais, em concentrações reduzidas.

O ácido clofíbrico, um metabolito activo dos reguladores dos lípidos, foi um dos primeiros compostos a ser documentado como um resíduo de medicamento presente em afluentes e efluentes de ETARs, bem como em águas subterrâneas, e continua a ser um dos compostos mais frequentemente analisados em estudos de monitorização de resíduos de medicamentos (Tauxe-Wuersch et al., 2005).

5.4.1- Ácido clofíbrico

O ácido clofíbrico é o principal metabolito e a substância activa dos reguladores de ácidos gordos e colesterol – clofibrato, etofibrato, fenofibrato e etofilinclofibrato (Stumpf et al., 1999). Estas substâncias, denominadas de antilipídicos, actuam de modo a reduzir a elevada quantidade de lípidos, reduzindo a fracção de lipoproteína, bastante rica em triglicéridos. Contudo, o seu mecanismo de acção não está definitivamente estabelecido (Emblidge e De Louenzo, 2006).

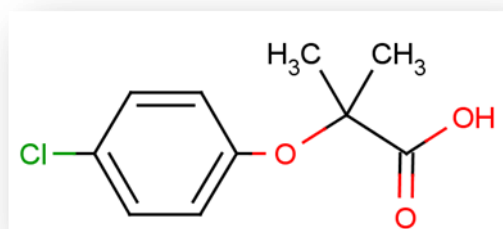


Figura 9 – Estrutura química do ácido clofíbrico (Adaptado a partir de National Library of Medicine, 2010).

O ácido clofíbrico é excretado do organismo maioritariamente sob a forma de glucuronídeos (> 90%) e sob a forma inalterada (6%) (Winkler et al., 2001). Este metabolito foi detectado em afluentes de estações de tratamento de água residual em níveis bastantes elevados, sendo que os tratamentos convencionais só conseguem remover apenas 50%, durante a passagem pelas ETARs, sendo um dos maiores contaminantes farmacêuticos presentes nos efluentes de ETARs (Ternes, 1998).

Através de um estudo realizado em Portugal, foi possível detectar quantidades consideráveis de ácido clofíbrico em várias ETARs, tanto nos afluentes, como efluentes (Salgado et al., 2007). Este antilipídico tem sido frequentemente detectado em efluentes de ETAR por todo o mundo, em concentrações variáveis entre 0,07 e 0,27 µg/L (Tauxe-Wuersch et al., 2005).

5.4.1.1- Efeitos ecotoxicológicos

Ferrari et al., (2003), para além de estudar os efeitos ecotoxicológicos da carbamazepina e do diclofenac, estudou o antidislipidémico ácido clofíbrico. Os resultados a que chegou encontram-se no Tabela 4.

Tabela 4- Valores experimentais de NOEC, LOEC e EC50 obtidos com bactérias, rotíferos, cladóceros e peixes submetidos ao ácido clofíbrico (Adaptado a partir de Ferrari et al., 2002).

<u>Toxicidade Aguda</u>		µg/L
<i>V. fischeri</i> 30 min	EC50	91827
<i>D. magna</i> 48h	EC50	□ 200000
<i>C. dúbia</i> 48 h	EC50	□ 200000
<u>Toxicidade Crónica</u>		
<i>P. subcapitata</i> 96h	NOEC	75000
	LOEC	150000
<i>B. calyciflorus</i> 48h	NOEC	246
	LOEC	740
<i>C. dúbia</i> 7 dias	NOEC	640
	LOEC	2560
<i>D. rerio</i> (ELS) 10 dias	NOEC	70000
	LOEC	140000

Um estudo realizado em 2005 por Flaherty e Dodson, permitiu concluir que a mistura de ácido clofíbrico (100 µg/L) com fluoxetina (36 µg/L) causa malformações e mortalidade em *Daphnia magna*. Em média, 62,5% destes crustáceos expostos a esta mistura de fármacos, morreram após 6 dias de exposição. A exposição aguda a 36 µg/L de fluoxetina e 10 µg/L de ácido clofíbrico resultaram no aparecimento de anormalidades morfológicas em cerca de 19% dos organismos da espécie *D. magna* (Flaherty et al., 2005).

5.4.1.2- Remoção de ácido clofíbrico em ETAR

Foi concluído que nenhum dos distintos processos utilizados nas ETARs, nomeadamente lamas activadas e sistemas por leitos percoladores, conseguiu uma eficiência na remoção de ácido clofíbrico superior a 29%, sendo já este valor bastante reduzido. O ácido clofíbrico foi detectado em concentrações muito elevadas (711 µg/g)

nas lamas provenientes das ETARs, sugerindo que a adsorção desempenha um papel importante na sua remoção.

Kimura et al., (2005), realizaram um estudo onde avaliaram a eficiência de remoção de determinados compostos farmacêuticos, comparando bioreactores de membrana com o sistema convencional de lamas activadas. Na Figura 10 encontra-se representada a estação piloto utilizada pelos autores neste estudo.

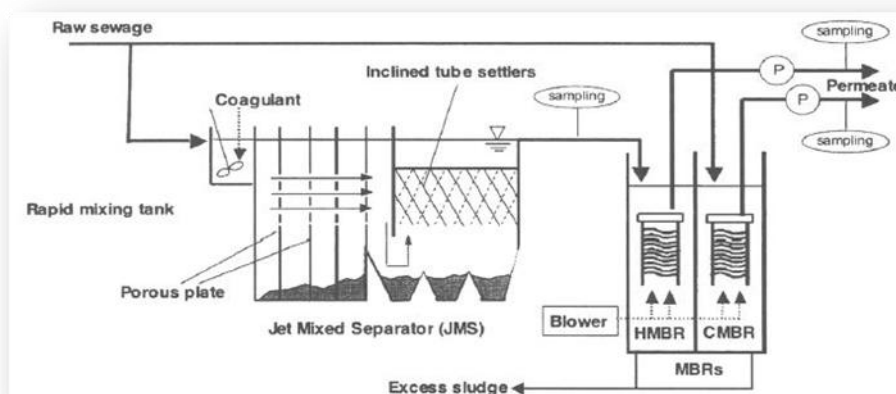


Figura 10- Representação da estação piloto utilizada no estudo (Adaptado a partir de Kimura et al., 2005).

Entre vários sistemas investigados foi o CMBR – *hybrid membrane bioreactor*, que exibiu maior índice de remoção, resultado da diferença de pH. Esta diferença de pH poderá alterar a comunidade microbológica no reactor, resultando na indução de diferentes enzimas (Kimura et al., 2005).

Por outro lado, foi testado o potencial de leitos de macrófitas de fluxo sub-superficial, plantada com *Typha* spp., para a remoção do ácido clofíbrico e os resultados demonstraram que esta monocotiledónea na presença de 20 µg/L de ácido clofíbrico, tem capacidade para remover 50% do ácido clofíbrico nas primeira 24-48h, e após 21 dias de exposição remove 80% do ácido clofíbrico (Dordio et al., 2009). Os níveis de crescimento vegetal indicaram que com o aumento das quantidades de ácido clofíbrico o crescimento das raízes aumentava. No entanto, registou-se um aumento da actividade de enzimas antioxidantes, indicando que o ácido clofíbrico leva um aumento oxidativo considerável nos tecidos da *Typha* spp., nomeadamente folhas e raízes, podendo constituir um sinal precoce de toxicidade.

6- Caracterização dos destinos finais dos compostos farmacêuticos em termos ambientais

6.1- Partição

Uma vez descarregados os resíduos dos medicamentos nas águas superficiais, pode ocorrer a fixação às fases sólidas como sólidos suspensos, sedimentos ou biota (que constitui um conjunto de seres vivos de um ecossistema, o que inclui a flora, a fauna, os fungos de outros grupos de organismos). Tal ligação pode levar ao decréscimo das concentrações de compostos farmacêuticos na fase aquosa (Jones et al., 2004).

Contudo, existe uma grande quantidade de compostos com características hidrófilas e de baixa volatilidade, não sendo assim a partição um factor significativo na redução das concentrações na fase aquosa. Assim, pode concluir-se que são os compostos hidrofóbicos os que se ligam com mais facilidade aos sedimentos. O destino destes compostos no meio hídrico é essencial para determinar a sua biodisponibilidade, degradação e transporte, uma vez que os compostos que sejam adsorvidos/absorvidos aos sedimentos existirão numa concentração superior do que os presentes na coluna de água, expondo mais os organismos bentónicos (pertencem ao fundo e corpos de água) do que os pelágicos (organismos que vivem na coluna de água oceânica) (Jones et al., 2004).

É possível descobrir a propensão para os compostos se ligarem à matéria orgânica e aos sedimentos através da análise dos coeficientes de partição octanol-água (K_{ow}) e carbono orgânico (K_{oc}) (Jones et al., 2004). Há autores que correlacionam um elevado valor de $\log K_{ow}$ com uma maior taxa de remoção dos resíduos uma vez que estes se encontram ligados aos sedimentos.

Tabela 5 - Partição de compostos farmacêuticos segundo a gradação de $\log K_{ow}$ (Adaptado a partir de Jones et al., 2004).

Valor $\log K_{ow}$	Potencial de partição
□ 2,5	Baixa
□ 2,5- □ 4,0	Media
□ 4,0	Alta

6.2- Degradação

A biodegradação é provavelmente a maior via de degradação de muitos compostos medicinais. Quando presentes no ambiente, os compostos são sujeitos a processos químicos e biológicos apresentando uma variabilidade na resistência que vai depender das suas características, uma vez que eles podem ser facilmente biodegradáveis, ou seja, o composto é mineralizado a dióxido de carbono e água, ou pode passar por algum processo metabólico ou ser degradado parcialmente, ou na pior das hipóteses ser persistente no meio em que está inserido (Richardson et al., 1985).

Apesar da falta de conhecimentos do que ocorre com a maior parte dos fármacos, há estudos que demonstram a importância da fotodegradação em alguns compostos, sendo possível a utilização de tecnologias como as radiações ultra-violeta (UV) para reduzir a concentração de alguns compostos nas águas efluentes de ETAR, como por exemplo a aspirina e o paracetamol (Jones et al., 2004).

6.3- Bioacumulação, bioamplificação e biotransformação

Muitas drogas são biotransformadas em produtos mais hidrofílicos, sendo possível a sua excreção pelos sistemas renais dos organismos que as ingeriram; assim, a eliminação por via renal assume-se como a principal via através da qual os compostos são eliminados do corpo (Jones et al., 2004). Compostos que são pouco solúveis nos fluidos corporais e que não são absorvidos no tracto alimentar, e também electrólitos solúveis em água, são excretados sob a forma não alterada. A biotransformação que ocorre principalmente no fígado, leva à perda de actividade farmacológica do composto. As reacções químicas no processo de biotransformação são agrupadas em duas fases. Primeiro ocorre a reacção de oxidação-redução e hidrólise. Os compostos formados são metabolitos com grupos polares reactivos. Posteriormente ocorrem as reacções de conjugação ou acoplamento de grupos polares endógenos. Os produtos resultantes da segunda fase são, geralmente, inactivos e solúveis em água, e facilmente excretados pela urina (Jones et al., 2004). Em algumas situações são formados compostos intermediários a partir dos fármacos, ou seja, produtos estáveis resultado da biotransformação, que podem ser ainda mais estáveis, mais tóxicos e ter um potencial de acumulação superior aos compostos originais (Kummerer, 2009).

Assim, por vezes, os compostos farmacêuticos são acumulados em organismos terrestres ou aquáticos uma vez que é necessário algum tempo até que ocorra a biodegradação dos mesmos (Jones et al., 2004). A bioacumulação acontece quando ocorre o aumento da concentração de um poluente num organismo aquático, através da sua incorporação por absorção, através do contacto com a água poluída. O incremento de concentração nos tecidos pode induzir efeitos adversos no biota, uma vez que aumenta a exposição dos predadores, através do consumo ao longo da cadeia alimentar (Jones et al., 2004).

A bioamplificação é a acumulação de uma substância no biota em toda a extensão da cadeia alimentar, através da alimentação. Os antibióticos são exemplo de uma classe terapêutica utilizada na agropecuária, que pode ocasionar a contaminação de ambientes tanto aquáticos quanto terrestres (Boxall et al., 2003) uma vez que muitos dos antibióticos administrados não são completamente metabolizados no organismo animal, sendo excretados na urina e nas fezes, tanto na forma do composto original ou já parcialmente metabolizados (Halling-Sørensen et al., 1998; Sarmah et al., 2006; Kemper, 2008). A utilização de excrementos animais e da lama de esgoto para fins de adubação constitui numa das principais vias de disseminação desses compostos no ambiente (Christian et al., 2003). Uma vez no ambiente, os resíduos de antibióticos podem acumular-se no solo, ou sofrer lixiviação (Díaz-Cruz et al., 2003). Além disso, alguns desses resíduos no solo podem ser absorvidos e acumular-se nos tecidos vegetais, resultando em risco para a saúde humana (Migliore et al., 2003; Boxall et al., 2006).

7 - Tratamento de efluentes poluídos com substâncias farmacêuticas

Para a obtenção de um efluente adequado nos processos em vigor nas estações de tratamento de águas residuais, podem ser usados sistemas de tratamento físico-químicos ou biológicos. Tal depende do destino dado ao efluente em estudo, bem como a presença de micropoluentes que se pretendem remover e que se encontram nesse mesmo efluente.

De um modo geral, existem quatro tipos de tratamento de efluentes: preliminar, primário, secundário e terciário, sendo que a decisão do nível de tratamento a atingir depende do tipo de águas residuais a tratar e do tipo e procedimento de produção de efluentes a obter.

Pormenorizando cada um dos tipos de tratamento das águas residuais, temos:

- O tratamento preliminar, é constituído unicamente por processos físicos, onde há remoção dos sólidos grosseiros, flutuantes e sedimentáveis, através da utilização de grades (gradagem) e de crivos grossos. O tratamento preliminar é constituído também por um sistema de desengorduramento e desarenação, de forma a remover areias e gorduras existentes na água residual (Cruz, 1997).
- O tratamento primário é constituído por processos físico-químicos. Nesta etapa, procede-se ao pré-arejamento, equalização do caudal, neutralização da carga do efluente a partir de um tanque de equalização e, seguidamente, procede-se à separação de partículas líquidas ou sólidas, através de processos de floculação e sedimentação, utilizando um sedimentador ou decantador primário. As lamas resultantes deste tratamento são sujeitas a um processo de digestão anaeróbia num digestor anaeróbio ou tanque séptico (Cruz, 1997).
- O tratamento secundário é constituído por processos biológicos seguidos de processos físico-químicos. No processo biológico podem ser utilizados dois tipos diferentes de tratamento:
 - Os processos aeróbios simulam o processo natural de decomposição, com eficiência no tratamento de partículas finas em suspensão. O oxigénio é obtido por agitação mecânica ou por injeção de ar.

- Os processos anaeróbios consistem na estabilização de resíduos feita pela acção de microorganismos, na ausência de ar ou oxigénio elementar. O tratamento pode ser referido como fermentação mecânica.

O processo físico-químico é constituído por um ou mais sedimentadores secundários. Nesta etapa é feita a sedimentação dos flocos biológicos, obtendo um resultado isento de sólidos ou flocos biológicos. As lamas resultantes deste tratamento são secas em leitos de secagem, sacos filtrantes ou filtros de prensa;

- O tratamento terciário é constituído unicamente por processos físico-químicos. Nesta fase procede-se à remoção de microorganismos patogénicos; a água resultante é sujeita a desinfecção através da adsorção com a utilização de carvão activado e, se necessário, é feito tratamento com cloro, ozono e canal ultravioletas (U.V.) (Cruz, 1997).

No passado, os tratamentos primários e secundário promoviam óptimas condições para uma degradação microbiana de desperdícios orgânicos e nutrientes inorgânicos, através da promoção de uma intensa mistura e introdução de oxigénio. Actualmente, estes tratamentos são considerados pouco eficientes na degradação dos nutrientes, pelo que foram sendo substituídos pelo tratamento terciário. Mas este processo também tem variabilidade na eficiência, já que depende do composto a ser removido (Gonzáles et al., 1997). Os tratamentos terciários requerem extensos tempos de reacção em reactores expansivos e, em alguns casos, o uso de aditivos químicos, o que requer, geralmente, grandes custos para serem implementados. Por outro lado, resíduos próprios do processo (subprodutos) podem ficar no efluente, o que conduz a uma poluição secundária (Gonzáles et al., 1997).

7.1 - Lamas activadas

Este é um processo biológico realizado por um grupo de microorganismos na presença de oxigénio que é proporcionado através de um sistema artificial forçando a entrada de ar de modo a garantir condições aeróbias para que seja possível a oxidação da matéria orgânica por parte das bactérias. Este sistema pode ou não incluir decantação primária, isto no caso de se tratar de um sistema de baixa carga cujo arejamento é prolongado e a relação entre o alimento (CBO_5) e os microorganismos (MVS) é muito baixa, para que não seja removida a pequena porção de alimento existente. Através deste processo é possível remover 70% dos sólidos que se encontram suspensos e aproximadamente 30% do carbono orgânico. Este tratamento é realizado num ou mais

tanques de arejamento onde é possível manter as condições necessárias como é o caso da mistura e sistema de arejamento.

Logo de seguida ao processo biológico ocorre a decantação secundária onde há separação dos flocos biológicos e a água residual. Os flocos biológicos são massas activas biologicamente que resultam da floculação de partículas coloidais orgânicas, inorgânicas e de células vivas.

O produto resultante dá origem a um efluente secundário clarificado e a lamas espessadas que são circuladas novamente para o tanque de arejamento com vista a manter as lamas facilmente sedimentáveis isto é, manter a relação alimento/microrganismo desejada.

As lamas que se formam no tanque para que apresentem uma boa característica de sedimentabilidade, os valores de F/M (Food/Microorganisms) têm que se enquadrar nos intervalos apropriados, isto é:

Tabela 6- Classificação dos regimes das lamas activadas (Adaptado a partir de Amaral, 2008).

Regime do sistema	F/M (KgCBO5/KgMVS.dia)
Alta carga - arejamento rápido	1,5 – 5
Media carga - arejamento convencional	0,2 – 0,5
Baixa carga - arejamento prolongado	0,03 – 0,135

No fim, as lamas em excesso que são produzidas diariamente depois de estar estabelecido o equilíbrio do sistema em relação aos valores F/M, são extraídas do sistema e são submetidas a um tratamento adequado.

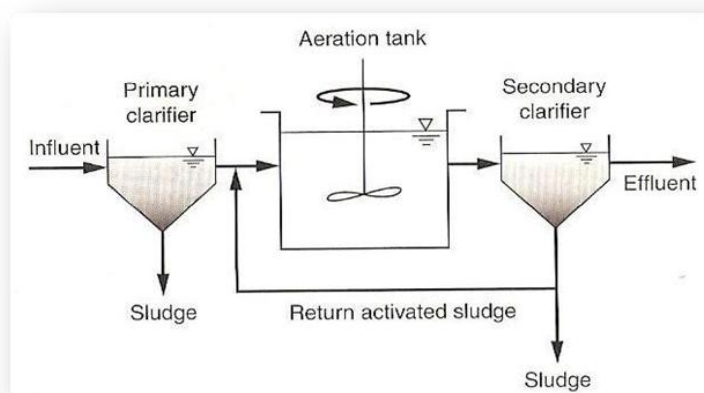


Figura 11 - Esquema representativo do sistema convencional de lamas activadas (Adaptado a partir de Metcalf e Eddy, 2003).

O sistema de tratamento de águas residuais por bioreactores de membrana comparativamente ao de lamas activadas, apresenta uma maior eficiência de remoção de alguns compostos farmacêuticos (Radjenovic et al., 2007). Fármacos como o ibuprofeno, diclofenac e acetaminofeno, apresentaram elevados níveis de remoção, sendo possível a sua remoção total através de processos de adsorção ou degradação durante o tratamento por membranas. Esta tecnologia promissora para atingir um bom funcionamento tem de ser optimizado através da modificação das membranas e pela modificação do processo de tratamento, i.e. introdução de microorganismos específicos com vista à remoção completa dos compostos farmacêuticos (Radjenovic et al., 2007).

7.2 - Ozonização

O ozono (O_3) é um gás ligeiramente azulado considerado instável e de odor característico, pouco solúvel em água e muito volátil. É muito utilizado na desinfecção de água residual para o controlo de odores e na remoção de compostos orgânicos solúveis refractários (Daughton et al., 1999). O ozono actua então em compostos sensíveis a oxidação, como é o exemplo de alguns pesticidas.

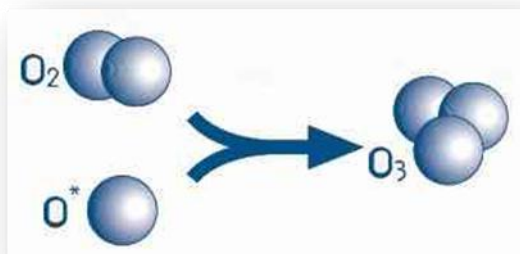


Figura 12 - Representação esquemática da formação de ozono na estratosfera (Adaptado a partir de Pereira, 1999).

Dependendo do tipo de substrato e das condições operacionais, a oxidação por ozono é normalmente potenciada por valores de pH elevados, uma vez que nestas circunstâncias a produção de radicais hidroxilo é superior. O ozono pode ser utilizado no tratamento de águas residuais para o controlo de odores, bem como nos processos avançados de tratamento de água residual, removendo os compostos orgânicos solúveis refractários. Assim sendo, o ozono é um agente oxidante extremamente forte, com capacidade para

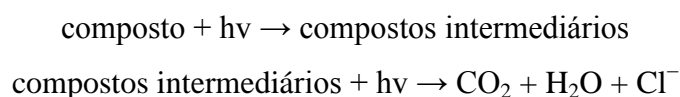
produzir efeitos sobre os contaminantes susceptíveis à oxidação, como pesticidas e compostos farmacêuticos (Klavarioti et al., 2008).

7.3 - Processos avançados de oxidação

Existem vários processos avançados de oxidação entre os quais os processos por UV, UV/H₂O₂, Processo de Fenton, Foto-Fenton e fotocatalise são os mais relevantes. Os processos avançados de oxidação têm como finalidade a geração de um oxidante não-específico, altamente reactivo, denominado por radical hidroxilo (OH*), capaz de destruir uma vasta gama de poluentes nas águas residuais.

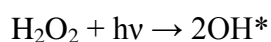
7.3.1 - Processo avançado de oxidação por UV

Através do exemplo demonstrado a seguir, é possível notar a interacção da luz com as moléculas, de modo a que se dissociem em fragmentos originando compostos intermediários que por sua vez vão dar origem a um agente oxidante (Pera-Titus et al., 2004).



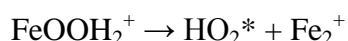
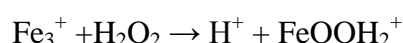
7.3.2 - Processo avançado de oxidação com recurso a UV/H₂O₂

Este processo baseia-se na formação de radicais OH* através da fotólise do peróxido de hidrogénio e nas subsequentes reacções de propagação. Isto só é possível com uma dose relativamente elevada de H₂O₂ e/ou um tempo de exposição a UV muito maior (Saritha et al, 2007).



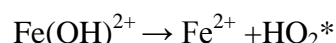
7.3.3 - Processo de Fenton

Nesta situação há produção de radicais OH^* pelo reagente de Fenton, aquando da adição de H_2O_2 a sais de Fe^{2+} (Andreozzi et al., 1999). O ferro é considerado como um catalisador, contudo não consegue levar à mineralização completa dos compostos orgânicos (Safarzadeh-Amiri et al., 1997).



7.3.4 - Processo avançado de oxidação foto-Fenton

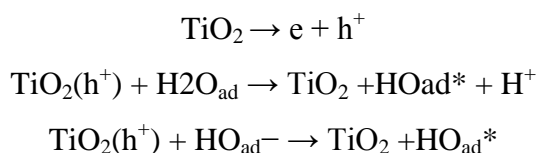
É uma extensão do processo de Fenton, que utiliza a irradiação de luz UV nos comprimentos de onda superiores a 300 nm. A fotólise dos complexos de Fe^{3+} permite a regeneração de Fe^{2+} e a ocorrência de reacções de Fenton associadas à presença de H_2O_2 (Andreozzi et al., 1999).



7.3.5 - Fotocatálise

Este processo oxidativo utiliza luz UV artificial e um semiconductor como TiO_2 ou ZnO . Quando comparado com os outros processos avançados de oxidação é um processo relativamente lento e em alguns casos, leva à mineralização incompleta das substâncias orgânicas (Emilio et al., 2002).

A reacção é iniciada pela absorção de radiação por parte dos electrões que provoca a sua activação que conseqüentemente leva ao surgimento do poder redutor dos electrões excitados que vão por sua vez permitir a redução do metal, formando um radical super-óxido O_2^{*-} , onde os níveis de valência restantes têm capacidade de oxidar o H_2O ou HO^- absorvido a radicais reactivos HO (Saritha et al., 2007).



A eficiência da remoção de compostos farmacêuticos através de processos avançados de oxidação é na maioria das vezes bastante satisfatória, sendo capaz de destruir os compostos em questão, tal facto é demonstrado na Tabela 7 (Klavarioti et al., 2009).

Tabela 7- Estudos representativos de 3 fármacos mais comuns tratados por processos avançados de oxidação (Adaptado a partir de Klavarioti et al., 2009).

Composto	Concentração	Processo avançado de oxidação	% de remoção	Duração do processo
Diclofenac				
Perez-Estrada et al., (2006)	50 mg/L	Foto-Fenton em estação de luz piloto	100	100 min
Calza et al., (2006)	15 mg/L	200 mg/L de TiO ₂ / Luz artificial 750 W/m ²	100	60 min
Carbamazepina				
Doll et al., (2005)	4,2 mg/L	100 mg/L de TiO ₂ / Luz artificial	75	9 min
Hua et al., (2006)	0,3 µg/L	1,5-2 mg/L de Ozono	100	20 min
Pereira et al., (2007)	240-720 µg/L	10 mg/L de H ₂ O ₂ /UV (200-300 nm)	90	--
Acido clofibrico				
Andreozzi et al., (2003)	215-320 mg/L	1 M H ₂ O ₂ /UVC (17 W)	90	60 min
Molinari et al., (2006)	10 mg/L	1 g/L de TiO ₂ /UV (125 W)	100	20 min
Sires et al., (2007)	179 mg/L	Electrólise sobre diamante com boro a 100 mA/cm ² e Fe ²⁺	100	7 min

Outro estudo focado na remoção de compostos farmacêuticos através de processos avançados de oxidação e ozonização, concluiu que os poluentes orgânicos persistentes, como é o caso dos compostos farmacêuticos, podem ser degradados através destes processos de tratamento podendo eliminar completamente os fármacos através da mineralização ou convertê-los em produtos menos prejudiciais para a saúde humana e para o meio hídrico (Ikehata et al., 2006).

A ozonização e os processos avançados de oxidação podem ser usados antes do tratamento biológico. Contudo, em casos onde a matéria orgânica se encontra predominantemente presente, como é o caso das águas residuais municipais, o mais apropriado seria instalar a ozonização ou os processos avançados de oxidação como tratamento terciário, após o tratamento biológico, uma vez que o requisito de agente oxidante que permite a degradação dos poluentes é bastante elevada (Ikehata et al., 2006). Ikehata et al. (2006) estudaram a eficiência de processos avançados de oxidação e ozonização, podendo concluir que alguns compostos como a carbamazepina, o diclofenac, entre outros, tem uma grande reactividade ao ozono molecular. No entanto compostos como o ibuprofeno e o ácido clofíbrico revelaram-se resistentes a ozonização. Na tabela 8, encontram-se alguns resultados compilados por Ikehata et al. (2006) após ozonização e processos avançados de oxidação.

Tabela 8- Resumo de degradação de alguns compostos farmacêuticos após ozonização e processos avançados de oxidação (Adaptado de Ikehata et al., 2006).

Composto	Processo de aplicação	Biodegradabilidade e toxicidade
Carbamazepina	Ozonização	Toxicidade diminuída para algas
	H ₂ O/UV	Não definido
	TiO ₂ /hv	Não definido
Diazepam	Ozonização	Não definido
Diclofenac	Ozonização	Toxicidade eliminada para algas e protozoários
	O ₃ /H ₂ O ₂	Não definido
	H ₂ O/UV	Toxicidade eliminada para algas e diminuída para protozoários
	Fenton	Não definido
	Foto-Fenton	Não definido
	TiO ₂ /hv	Sem redução da toxicidade
17β-estradiol	Ozonização	Estrogenicidade reduzida
	O ₃ /H ₂ O ₂	Estrogenicidade reduzida
	H ₂ O/UV	Não definido
	Foto-Fenton	Não definido
	TiO ₂ /hv	Estrogenicidade removida
Ácido clofíbrico	Ozonização	Toxicidade eliminada para algas e protozoários
	O ₃ /H ₂ O ₂	Não definido
	H ₂ O/UV	Toxicidade eliminada para algas e reduzida para protozoários
	Foto-Fenton	Não definido
	TiO ₂ /hv	Sem redução de toxicidade

7.3.6 - Bioreactores de Membrana

Consiste na utilização de um bioreactor e de um sistema de microfiltração como único processo no tratamento de águas residuais, substituindo o processo de separação de sólidos na decantação secundária e da filtração do efluente.

Existem dois tipos de bioreactores de membrana: (a) bioreactores integrados que utilizam membranas imersas no bioreactor e (b) bioreactores de membrana com recirculação, onde a membrana se situa fora do bioreactor.

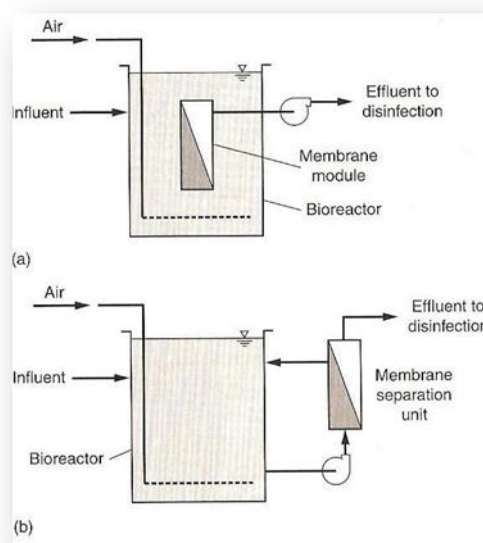


Figura 13 – Diagrama esquemático de bioreactores de membrana: (a) bioreactor integrado com módulo de membranas imerso, e (b) bioreactor com unidade de membranas externa (Adaptado a partir de Metcalf e Eddy, 2003).

No sistema de bioreactores de membrana integrados, a membrana de microfiltração está imersa no reactor de lamas activadas. As membranas são agrupadas em módulos e sujeitas a vácuo (menos de 50 kPa), por onde a água é permeada, ficando os sólidos no reactor. Dentro do processo, há uma etapa que consiste em introduzir ar comprimido através de um sistema de difusão na base dos módulos de membranas que vai garantir as necessidades de O_2 do sistema, mantendo os sólidos suspensos no reactor e consequentemente limpar a parte exterior das membranas (Metcalf e Eddy, 2003).

Por outro lado, nos bioreactores de membrana com recirculação, as lamas activadas do bioreactor são bombeadas para uma membrana tubular de pressão controlada, onde os sólidos ficam retidos dentro da membrana e a água passa por fora desta, sendo que os

sólidos retidos na membrana são recirculados para o tanque de lamas activadas (Metcalf e Eddy, 2003).

A grande vantagem destes sistemas é que têm capacidade para operar a concentrações de sólidos mais elevadas (de 15000 a 25000 mg/L) do que os sistemas convencionais de lamas activadas (Metcalf e Eddy, 2003).

7.3.7 – Microfiltração

A microfiltração (MF) consiste num processo de filtração que envolve a remoção de contaminantes de um fluído seja líquido ou gás, através da passagem de uma membrana microporosa. Os poros das membranas de microfiltração podem variar de dimensão, entre 0,1 e 10 micrómetros, e é possível implementar esta tecnologia em diversos processos de tratamento de águas, onde seja necessária a remoção de partículas com diâmetros superiores a 0,1 μm . Este processo difere dos processos de osmose inversa e de nanofiltração uma vez que não utiliza sistemas de pressão para forçar a passagem da água de uma zona de menor pressão para outra de maior pressão.

Snyder et al. (2007) estudaram a eficiência de várias membranas e, ainda do carvão activado, na remoção de compostos farmacêuticos. Neste estudo foram avaliados diversos tipos de membranas; a microfiltração (MF), ultrafiltração (UF), osmose inversa, electrodiálise, bioreactores de membrana. O carvão activado foi testado à escala laboratorial, e demonstrou ser bastante eficiente na remoção dos compostos em causa. De acordo com os autores, os resultados confirmaram que tanto as membranas como os processos por carvão activado têm capacidade para reduzir significativamente as concentrações de contaminantes emergentes; no entanto, diversos compostos foram detectados no permeado da membrana e no efluente do processo por carvão activado, significando isto que estes processos não são eficazes a 100%.

7.3.8 – Ultrafiltração

A ultrafiltração (UF) é um processo de separação por membranas onde a força motriz se baseia na diferença de pressão através da membrana, ficando retidas macromoléculas tais como gorduras, emulsões, proteínas, polímeros, entre outras, cuja massa molar varie entre 500 e 500000 Daltons (Peppin e Elliot, 2001).

7.3.9 - Nanofiltração

A nanofiltração (NF) é um processo de separação por membranas, permitindo a disjunção de solutos neutros ou carregados presentes na água. Este processo também conhecido por “*loose*” *reverse osmosis*, retém partículas de dimensões superiores a 0,001 µg/L, razão pela qual é utilizada na remoção de determinados compostos dissolvidos presentes nas águas residuais, como é o caso de iões metálicos multivalentes responsáveis pela sua dureza (Metcalf e Eddy, 2003).

A nanofiltração é útil num sistema de tratamento de águas, pelo facto deste permitir a remoção dos compostos orgânicos e inorgânicos (bem como as bactérias e vírus), os requisitos de desinfecção são minimizados, sendo este processo indicado para a obtenção de uma água para consumo que cumpra os critérios mais rigorosos de qualidade da água.

Comerton et al. (2008) avaliaram a remoção de 22 disruptores endócrinos e compostos farmacêuticos de uma água natural, pelo processo de nanofiltração, seguido de osmose inversa. Os autores tinham como objectivo examinar e comparar diversos tipos de membrana em função das propriedades de cada composto. De uma forma geral, foram obtidos resultados mais eficientes através da osmose inversa apresentando uma maior remoção dos compostos farmacêuticos e disruptores endócrinos, comparativamente ao processo de nanofiltração, apesar da remoção ter variado de composto para composto. Comerton et al. (2008) concluíram que um sistema constituído por bioreactores de membrana e membrana de osmose inversa apresenta excelentes resultados na remoção dos compostos farmacêuticos e disruptores endócrinos presentes em todas as águas (> 90%).

7.3.10 - Osmose Inversa

Este processo é o inverso da osmose normal, onde o movimento natural do solvente ocorre da zona de menor concentração, para a zona de maior concentração de soluto. A osmose inversa (OI) é um processo de filtração por membranas, que consiste na passagem forçada da água residual através de uma membrana, mantendo o soluto de um lado, permitindo que o solvente puro passe para o outro. A osmose inversa contém uma membrana semi-permeável com poros minúsculos por onde a água flui ficando retidos os compostos orgânicos como é o caso dos sais e outros minerais naturais, que

na maior parte das vezes têm uma estrutura molecular de maior dimensão que a água; por outro lado, existem substâncias químicas com estruturas de dimensão inferior a esta como pesticidas e herbicidas, que não são retidas pelas membranas de osmose inversa.

A osmose inversa envolve um mecanismo de difusão, de modo que a eficiência de separação depende da concentração e do caudal afluente, bem como da pressão. A diferença de pressão denominada de pressão osmótica, é função das características do soluto, bem como da sua concentração e temperatura (Metcalf e Eddy, 2003).

Na Figura 14 é representado um processo de membranas típico por osmose inversa.

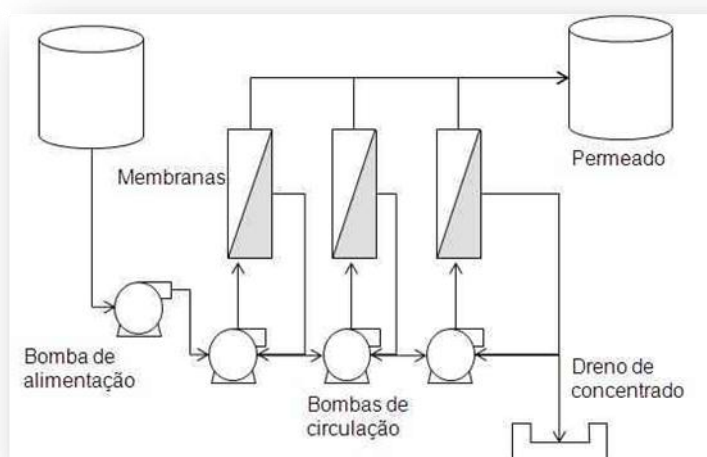


Figura 14 – Diagrama esquemático de um processo de membranas por osmose inversa com pré e pós-tratamento (Adaptado a partir de Metcalf e Eddy, 2003).

Um dos trabalhos de Snyder et al. (2007) consistiu na avaliação da remoção de fármacos de um efluente secundário através de membranas, recorrendo a um sistema piloto que consistia numa unidade de UF seguida de osmose inversa. Na generalidade, a ultrafiltração não apresentou eficiências de remoção satisfatórias, ao contrário da osmose inversa que removeu a maioria dos compostos avaliados, para além do seu limite de detecção.

Snyder et al. (2007) avaliaram ainda a eficiência de remoção de fármacos de um efluente secundário sem desinfecção, por um sistema à escala real constituído por uma unidade de microfiltração, seguida de uma passagem dupla pelas membranas de osmose inversa. Os autores chegaram à conclusão de que as membranas de osmose inversa têm capacidade para remover a maioria dos compostos investigados até níveis abaixo dos limites detectáveis. Contudo, níveis vestigiais de alguns contaminantes continuam a ser detectados nos permeados da osmose inversa. Estes compostos que atravessam as

membranas não são persistentes, não existindo uma clara relação entre a sua estrutura molecular e a passagem pela membrana.

O sistema à escala real com dupla passagem pela osmose inversa, demonstrou que a segunda passagem permite a remoção dos compostos que não são completamente removidos na primeira passagem. Deste modo, a abordagem com barreiras múltiplas é a mais apropriada para a remoção de fármacos em concentrações vestigiais.

7.3.11 - Carvão activado

O carvão activado é um material extremamente poroso, utilizado como adsorvente dos compostos químicos nocivos presentes na água, conseguindo remover uma vasta gama de contaminantes das águas residuais industriais e urbanas; trata-se de um material bastante poroso e eficaz sendo também utilizado noutras aplicações como a purificação de ar ou gás.

O carvão activado pode ser classificado de acordo com as suas características físicas; o carvão activado em pó (CAP) é composto por partículas com tamanhos inferiores a 0,149 mm, sendo o carvão activado granular (CAG) composto por partículas superiores a 0,2 mm (Almeida, 2008).

A água passa pelo filtro de carvão activado granular normalmente de cima para baixo, o que permite o contacto dos contaminantes e os poros dos grânulos, sendo esta adsorção dependente da temperatura e da natureza das substâncias (EPA, 2001). Os filtros de carvão activado podem funcionar em pressão, ou por gravidade. É necessária a reconstituição periódica da coluna uma vez que a constante passagem da água através da mesma leva a sua saturação. A remoção pode ser feita através da oxidação da matéria orgânica, extracção por solventes, oxidação química ou um tratamento com ácidos ou bases.

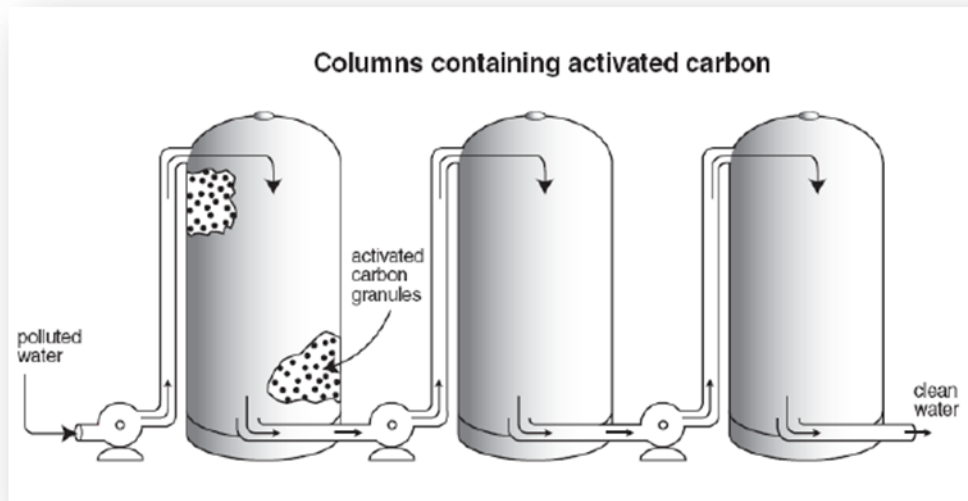


Figura 15 – Diagrama esquemático de colunas de carvão activado (Adaptado a partir de EPA, 2001).

O tratamento por carvão activado constitui uma tecnologia bastante eficaz, quando se trata de águas pouco concentradas e com uma baixa concentração de matéria orgânica uma vez que esta compete para os locais de ligação do carvão activado com os restantes contaminantes, mas é considerada como a opção de tratamento mais barata (EPA, 2001). Investigações conduzidas por Snyder et al. (2007) relativas ao carvão activado em pó envolveram dois tipos de CAP: AC800 (Acticarb, Dunnellon, FL, USA) e WPM (Calgon Carbon Corp., Pittsburgh, PA, USA). Estes CAPs foram escolhidos pelo facto de possuírem diferentes capacidades de remoção de determinados compostos. Os resultados reflectem a clara relação dose-resposta, tendo sido obtidas eficiências de remoção bastante superiores, com a adição de 35 mg/L de carvão activado em pó. Segundo os autores, foram ainda testados vários tempos de contacto, tendo-se verificado remoções de fármacos significativamente superiores, associados a tempos de contacto maiores. Deste modo, a capacidade do CAP para remover os contaminantes depende da sua dose e do tempo de contacto, e ainda da estrutura molecular e comportamento do contaminante em causa (Snyder et al., 2007).

No mesmo estudo, a utilização de carvão activado granular (CAG) antes do tratamento primário e da remoção de areias, não demonstrou eficiências de remoção tão elevadas como as verificadas com o CAP. A eficácia deste processo é comprometida pela presença de matéria orgânica que compete com os contaminantes, pelos locais de ligação do carvão activado (Snyder et al., 2007).

Segundo Kagawa (2006), que também avaliou a remoção de diversos compostos farmacêuticos através da adsorção por carvão activado durante 65 dias, todos os compostos, à excepção da carbamazepina e da propifenazona, se comportaram da mesma forma, embora cada composto tenha sido em grande parte removido nos primeiros cinco dias; a taxa de remoção foi diminuindo gradualmente ao longo do tempo. O bloqueio da coluna de carvão activado foi corrigido com a introdução de água no sentido inverso permitindo o aumento da eficiência de remoção de todos os fármacos analisados entre 10 e 20%. O autor concluiu com esta investigação que a utilização de CAG (0,2 g/L) permite uma remoção entre 70% e 80% de todos os fármacos analisados e concluiu ainda que todos os fármacos analisados, à excepção da carbamazepina e da propifenazona, demonstram um aumento na adsorção ao carvão activado a baixos valores de pH.

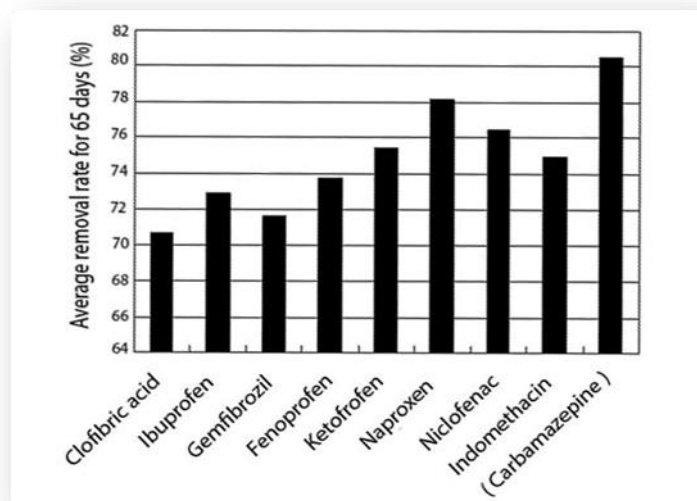


Figura 16 - Remoção média de cada composto farmacêutico analisado, em 65 dias (Adaptado a partir de Kagawa, 2006)

7.3.12 - Leitos Percoladores

Os leitos percoladores são reactores biológicos de biomassa fixa, cujo meio de enchimento poderá ser constituído por diversos materiais, como pedra ou plástico, e onde a água residual é distribuída continuamente através de um sistema de drenagem

que também é importante tanto para recolha do efluente líquido, como estrutura porosa que permite a circulação de ar. O efluente recolhido é encaminhado para o decantador onde os sólidos são separados da água residual tratada. Sendo que uma parte de efluente é novamente circulado para o leito percolador evitando que este seque, condicionando assim a eficiência do sistema (Metcalf e Eddy, 2003).

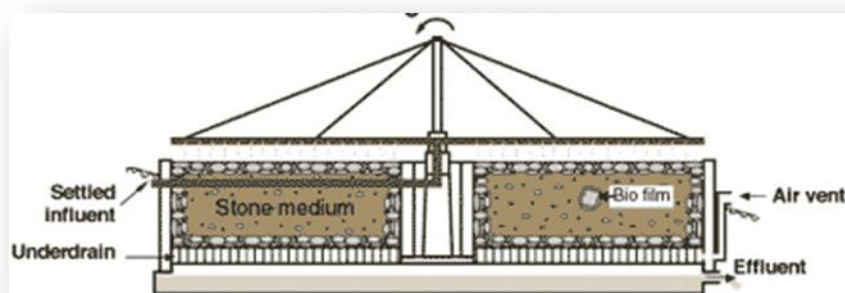


Figura 17 – Diagrama esquemático de um leito percolador (Adaptado a partir de UNEP, 2009).

Num estudo, foram analisados 55 compostos farmacêuticos presentes nos efluentes de duas ETARs no Reino Unido que desenvolviam diferentes tecnologias de tratamento: lamas activadas e leitos percoladores. Este estudo permitiu concluir que o tratamento por lamas activadas é muito mais eficiente que os leitos percoladores na remoção dos compostos farmacêuticos investigados (Kasprzyk-Hordern et al., 2009).

De uma forma geral, o tratamento por lamas activadas demonstrou uma baixa eficiência de remoção (<50%) para alguns compostos farmacêuticos estudados, como por exemplo temos: propranolol (33%), tramadol (36%), codeína (42%), carbamazepina (até 24%) e diclofenac (até 33%). Pelo contrário, os leitos percoladores obtiveram resultados ainda mais ineficientes, tendo-se verificado que mais de metade dos fármacos estudados não excediam os 50% de eficiência de remoção, como é caso do diclofenac (até 46%), o tramadol (18%) e a codeína (37%) (Kasprzyk-Hordern et al., 2009).

7.3.13 - Leitos de macrófitas

Os leitos de macrófitas são constituídos pelo material de enchimento, natural ou artificial, que além do seu funcionamento como filtro, serve também de suporte às

plantas (macrófitas) aos microorganismos (aeróbios e anaeróbios), alguns deles responsáveis pelo processo de biodegradação da matéria orgânica.

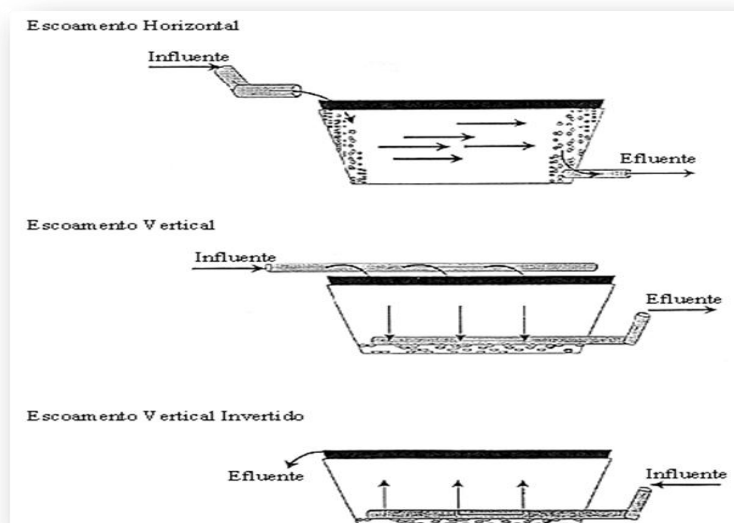
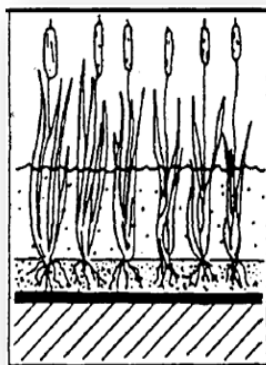


Figura 18 - Diferentes tipos de escoamento utilizados em leitos artificiais de macrófitas (Adaptado a partir de Dias et al., 1998).

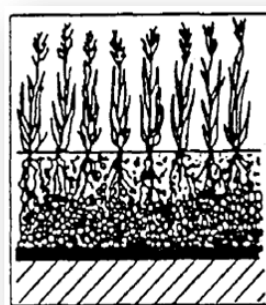
A construção de leitos de macrófitas visa reproduzir, em ambiente controlado, os mecanismos de degradação de poluentes que ocorrem em zonas húmidas, tirando assim partido de todos os benefícios que estes ecossistemas apresentam.

Este tipo de sistemas tem inúmeras vantagens uma vez que tem uma óptima integração paisagística e elevados níveis de sustentabilidade, podendo assim reduzir o consumo de energia e de reagentes químicos (Moreno et al., 1999).

É possível transformar uma grande variedade de substâncias uma vez que existe uma comunidade de microorganismos, que é favorecida pela presença de matéria orgânica e inorgânica presentes no leito, bem como pela vegetação presente neste tipo de meios (Oliveira, 2009). Na actualidade, existem distintos tipos de leitos de macrófitas: leitos de fluxo superficial, de fluxo sub-superficial, sendo que os leitos podem ser também combinados com tecnologias de tratamento convencional, para obtenção de melhores eficiências de remoção (EPA, 2001). À medida que as macrófitas vão enfraquecendo passam a ser fonte de carbono, azoto e fósforo para os microorganismos presentes no leito.



(a)



(b)

Figura 19 – Diagramas esquemáticos de leitos de macrófitas de fluxo superficial (a) e fluxo sub-superficial (b) (Adaptado a partir de EPA, 2001).

Como é possível observar, nos leitos de fluxo superficial o nível da água encontra-se acima do nível do solo e a vegetação está enraizada e surge acima da superfície da água. Nos leitos de fluxo sub-superficial, o nível de água encontra-se abaixo do terreno; o fluxo de água dá-se através de areia ou cascalho até penetrar o fundo do leito (EPA, 2001).

De forma a avaliar a capacidade de um leito de macrófitas de fluxo superficial na remoção de compostos farmacêuticos, em comparação com um sistema convencional de tratamento de águas residuais, Matamoros et al. (2008) analisou a eliminação de produtos de cuidados pessoais e pesticidas, concluindo que através de um leito de macrófitas foi possível remover mais de 90% dos compostos analisados, excepto aqueles mais persistentes, como a carbamazepina e o ácido clofíbrico. Foram obtidas algumas alterações de eficiências de remoção no mês de Junho e de Fevereiro, que se devem às diferenças de temperatura e radiação solar, que influenciam a biodegradação e a fotodegradação dos compostos farmacêuticos. A eficiência do método está relacionada com os elevados tempos de retenção hidráulicos (TRH) (i.e. 1 mês). Por outro lado a

prevalência de condições aeróbias nos leitos de macrófitas, promove reacções bioquímicas como a respiração aeróbia, sendo mais eficiente na remoção destes compostos (Matamoros et al., 2008).

8 - Factores que influenciam a remoção e fármacos dos sistemas de tratamento de águas

A adsorção e remoção de micropoluentes em sistema de tratamento convencional (STC) de águas residuais ou em bioreactor de membranas (MBR), são dependentes do seu coeficiente de partição K_{ow} ; desta forma, os compostos hidrofóbicos que afluem a uma ETAR são adsorvidos, enquanto que os compostos polares não serão removidos através deste processo. Através de estudos sobre os factores que influenciam a remoção de compostos farmacêuticos foi possível concluir que apesar da presença de cargas iónicas nas moléculas de diversos fármacos e do seu baixo valor de K_{ow} , a sua remoção pode ser influenciada pelas interações hidrofóbicas com as lamas.

Outra propriedade química que vai influenciar a remoção do composto farmacêutico das águas é a sua estrutura química. Compostos com uma estrutura química complexa, como é o caso do naproxeno, não são eliminados em STC, nem através de MBR (Kimura et al., 2005), devida à sua complexa estrutura, com dois anéis aromáticos, tornando-os mais resistentes ao processo de degradação. Da mesma forma, compostos como o diclofenac e o ácido clofíbrico possuem grupos clorados, não sendo eficientemente removidos em sistemas convencionais nem em bioreactores de membrana (Cirja et al., 2008).

Por outro lado demonstrou-se que com tempos de retenção de lamas superiores a pelo menos 8 dias, a remoção de alguns compostos através de processos de degradação é maior (Kloepfer et al., 2004). Segundo um estudo de Clara et al., (2005) compostos como o ibuprofeno, diclofenac e carbamazepina foram removidos em lamas com idade de 2 dias. Contudo, não significa que seja possível a remoção de todos os fármacos das águas residuais Segundo Ternes et al. (2004a), são necessárias idades de lama entre 5 e 15 dias, para a transformação biológica de alguns compostos farmacêuticos como o bezafibrato, ibuprofeno e ácido acetilsalicílico. A idade das lamas, tanto em STC como em MBR, tem de ser ajustada de acordo com a persistência dos compostos farmacêuticos a serem eliminados. A concentração de biomassa é bastante importante, uma vez que a adsorção de micropoluentes é favorecida pelo alto teor de biomassa, que é especialmente característico dos MBR. Adicionalmente, a composição das lamas desempenha um papel importante em matéria de degradação de micropoluentes.

A temperatura é outro factor que influencia a actividade microbiana, tanto em MBR como em STC, uma vez que o crescimento microbiano é dependente das condições de temperatura aplicadas. Com temperaturas superiores, os processos de adsorção são atingidos mais cedo e, as taxas de degradação e crescimento bacteriano são superiores.

O estudo demonstrou que a remoção de fármacos, como ibuprofeno, bezafibrato, diclofenac e naproxeno foi superior durante a época de Verão onde a temperatura média é de 17°C, em comparação com as taxas de remoção obtidas no Inverno (7°C) (Vieno et al., 2005).

Estudos relativos à influência das temperaturas elevadas na remoção da CQO das águas residuais provenientes da indústria farmacêutica, levaram à conclusão de que a temperatura exerce uma pressão na selecção das comunidades bacterianas desenvolvidas durante o tratamento biológico das águas residuais; ao mesmo tempo, esta pressão estimula a degradação dos compostos farmacêuticos (Cirja et al., 2008).

9- Avaliação de risco ambiental colocado pelos compostos de utilização farmacêutica - ERA (Environmental Risk Assessment)

A poluição das águas e solos com resíduos medicamentosos constitui uma preocupação recente em matéria de saúde pública, pelo que se tem vindo a desenvolver e implementar medidas para combater o problema, promovendo o financiamento de vários estudos destinados a avaliar o impacto ambiental dos fármacos.

Para que um medicamento seja introduzido no mercado, tem de ser submetido a avaliação do risco ambiental (ERA), de modo a calcular riscos potenciais do medicamento para o ambiente, incluindo potenciais medidas de segurança, de precaução a tomar e recomendações para o Relatório de Avaliação de Riscos Ambientais.

A avaliação do risco ambiental é exigida para todos os pedidos de autorização de comercialização de novos medicamentos, seja para pedidos de carácter centralizado, descentralizado ou processo nacional.

O processo de ERA encontra-se dividido em duas fases:

- 1) Na fase I, a estimativa deve ser baseada unicamente no fármaco, não considerando formas de administração, formas farmacêuticas, metabolismo e excreção (EMEA, 2006). A fase I, é a fase inicial e de carácter obrigatório. Alguns compostos encontram-se isentos de análise, (ex. vitaminas, aminoácidos, proteínas e electrólitos), uma vez que não apresentam riscos acrescidos de poluição ambiental. Da mesma forma, as vacinas e medicamentos fitoterápicos também estão isentos devido à natureza dos seus constituintes.

Uma avaliação do risco ambiental também é necessária se houver um aumento potencial da exposição ambiental, ou se, por exemplo, for solicitado um pedido de extensão de um medicamento oral para incluir um sistema transdérmico.

Através da ERA é possível obter dados suficientes para definir se um produto medicinal apresenta ou não riscos potenciais para o ambiente; caso presente, será possível identificar os riscos potenciais, informando também possíveis efeitos sinérgicos no ambiente. No fim, a indústria deve propor medidas de precaução e segurança adequadas que deverão ser incluídas no sumário das características do produto (Summary of product characteristics - SPC).

Para iniciar a fase I, é necessário ter um conhecimento prévio do medicamento a avaliar, conhecer as características físico-químicas, consumos, concentrações dos metabolitos já numa fase de eliminação, processos de degradação e tratamento, etc.

Através do cálculo da concentração ambiental prevista (ou *predicted environmental concentration*, PEC) é possível saber se um fármaco apresenta riscos potenciais para o ambiente.

$$PEC_{\text{surfacewater}} = \frac{\text{Dose ai(active ingredient)} \times F_{\text{pen}}}{\text{WASTEWinhabitant D} \times 100}$$

Tabela 9 - Valores padrão para cálculo de PEC superficiais na fase I

Parameter	Symbol	Value	Unit	Origin	Remarks
Input					
• Maximum daily dose of active substance consumed per inhabitant	DOSEai		[mg inh ⁻¹ ·d ⁻¹]	A	The highest recommended dose should be used
• Percentage of market penetration	Fpen	1 ^(*)	[%]	D	Default
• Amount of wastewater per inhabitant per day	WASTEWinhab	200	[L·inh ⁻¹ ·d ⁻¹]	D	From TGD
• Dilution factor	DILUTION	10	[--]	D	From TGD
Output					
• Local surfacewater concentration	PEC _{SURFACEWATER}		[mgL ⁻¹]	O	
A = based on information from applicant, D = default, O = Output * see section 9. NOTES					

Se um fármaco apresentar um $PEC_{\text{SURFACEWATER}} < 0.01 \mu\text{g/L}$, concluí-se que o produto não apresenta risco para o ambiente. Mas por outro lado se a $PEC_{\text{SURFACEWATER}} > 0.01 \mu\text{g/L}$, a ERA passa à fase II.

No entanto, fármacos de baixo potencial ecotoxicológico devem possuir limites mais elevados.

$$F_{\text{pen}} = \frac{CON_{\text{ai}} \times 100}{DOSE_{\text{ai}} \times \text{habitantes} \times 365}$$

Tabela 10 - Dados necessários para o Cálculo de Fpen

Parameter	Symbol	Unit	Remarks
Input			
• Estimated consumption of active substance in geographic region per year based on statistics and/or epidemiological studies	<i>CON_{ai}</i>	[mg a ⁻¹]	Normally: figures per country or regions
• Maximum daily dose of active substance consumed per inhabitant	DOSE _{ai}	[mg inh ⁻¹ d ⁻¹]	
• Inhabitants in geographic area	inhabitants	[inh]	Normally: inhabitants of countries or regions
Output			
• Percentage of market penetration	<i>F_{pen}</i>	[%]	

2) Na fase II é importante ter em conta as propriedades físico-químicas, farmacológicas e/ou toxicológicas e a extensão da exposição do ambiente ao produto, sendo possível a obtenção de dados de investigação fundamental para os fármacos que poderão ocorrer em concentrações razoavelmente altas para causar ecotoxicidade, de forma a assegurar uma avaliação e controlo de risco apropriada.

A fase II é constituída por duas partes, sequências A e B:

- Na sequência A, a substância activa e seus metabolitos são avaliados, revelando os possíveis destinos ambientais e os efeitos tóxicos previsíveis.

Como foi referido anteriormente, é importante reter informações físico-químicas das substâncias (ex. coeficiente de partição octanol – água - Kow) bem como testes de toxicidade em peixes, *Daphnia* e algas, uma vez que nos permite saber o seu potencial de bioacumulação (EMEA, 2006).

Tabela 11 - Destino de produtos químicos e estudos dos efeitos necessários na fase 2 A.

Data requirement/test	Guideline to be used
n-Octanol/Water Partition Coefficient (Kow)	OECD 107 or 117
Adsorption - Desorption Using a Batch Equilibrium Method	OECD 106/ OECD 121/OPPTS 835.1110*
Aerobic and Anaerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems	OECD 308
Algae, Growth Inhibition Test	OECD 201
<i>Daphnia sp.</i> Reproduction Test	OECD 211
Fish, Early Life Stage Test	OECD 210
Activated Sludge, Respiration Inhibition Test	OECD 209

* All three methods are possible. However, the method used should be justified.

Utilização do PNEC na água de superfície, para calcular a concentração que se prevê não produzir efeito;

$$PNEC_w = \frac{NOEC}{AF}$$

Na seguinte tabela é apresentada a abordagem considerando as fases para avaliação de riscos ambientais, objectivos e qual a metodologia requerida, segundo o guia técnico da EMEA (EMEA, 2003).

Tabela 12 - Fases abordadas no ERA para avaliação de riscos ambientais, objectivos e qual a metodologia requerida, segundo o guia técnico da EMEA, 2003 (Adaptado a partir de EMEA, 2006).

Estágio na avaliação regulatória	Estágio na ARA	Objetivos	Metodologia	Testes/dados requeridos
Fase I	Pré-seleção	Estimativa da exposição	Limite de ação	Dados de consumo
Fase II Etapa A	Seleção	Previsão inicial do destino ambiental	Avaliação de risco	Base de dados sobre destino e toxicologia em ambiente aquático
Fase II Etapa B	Extendida	Refinamento do estudo do compartimento ambiental e da avaliação de risco	Avaliação de risco	Dados ampliados sobre emissão, destino e efeitos, envolvendo outros compartimentos ambientais

Dependendo do resultado, é possível saber qual o passo seguinte a tomar:

- ✓ Se a razão PEC água de superfície/PNEC_{água} for inferior a 1 e não existir risco de bioacumulação, não é necessário realizar mais testes.
- ✓ Mas se por outro lado a razão PEC água de superfície/PNEC_{água} for maior que 1, deve-se passar à sequência B;

- ✓ Se a razão PEC água de superfície/PNECmicroorganismos for superior a 1, deve-se fazer um estudo mais detalhado em microorganismos na sequência B;
- ✓ Quando o coeficiente de adsorção ao carbono orgânico (Koc) é superior a 10000 L/Kg presume-se que a substância é retida nas lamas activadas das ETARs e que se deve fazer um estudo no compartimento terrestre na fase II - sequência B;
- ✓ Se por outro lado, o coeficiente de partilha óleo/água (Kow) for superior a 1000, faz-se um estudo de bioacumulação da fase II - sequência B;
- ✓ Se os resultados obtidos na distribuição água/sedimento (OECD 308) demonstrarem uma grande afinidade e persistência da substância para o sedimento, deve-se investigar o efeito em organismos do sedimento na sequência B;
- ✓ Se uma substância for persistente (DT_{água} > 40dias ou DT_{50 sedimento} > 120 dias, OECD 308) deve-se estudar a possibilidade de se tratarem de substâncias PBT (Substâncias persistentes, bioacumulativas e tóxicas) ou vPvB (Substâncias muito persistentes e muito bioacumulativas).

Aperfeiçoamento da PEC_{SW} na fase II – sequência B

Utilização de testes específicos para a identificação de efeitos ecotoxicológicos

São consideradas as seguintes informações:

- ✓ Vias de excreção e informação quantitativa e qualitativa dos compostos excretados.
- ✓ Adsorção às lamas activadas das ETARs
- ✓ Biodegradabilidade na ETAR e nas águas de superfície
- ✓ Degradação com fotólise e/ou hidrólise

Cálculo para a determinação da concentração previsível em águas superficiais.

The local surfacewater concentration should be refined as:

$$PEC_{SURFACEWATER} = \frac{E_{local_water} * F_{stp}}{WASTEWinhab * CAPACITY_{stp} * FACTOR * DILUTION}$$

$$\text{Where } E_{local_water} = \frac{DOSE_{ai} * (F_{excreta}) * F_{pen} * CAPACITY_{stp}}{100}$$

Figura 21- Equação PEC_{surfacewater}.

Tabela 13 - Parâmetros e padrões utilizados no cálculo do PEC_{surfacewater}.

Table 6: Parameters and defaults for PEC_{SURFACEWATER} calculation in Phase II

Parameter	Symbol	Value	Unit	Origin	Remarks
Input					
• Maximum daily dose of active substance consumed per inhabitant	DOSE _{Eai}		[mg·inh ⁻¹ ·d ⁻¹]	A	The highest recommended dose should be used.
• Fraction of active substance excreted	<i>F_{excreta}</i>		[--]	A	From toxicokinetic studies
• Amount of wastewater per inhabitant per day	<i>WASTE_{Winhab}</i>	200	[L·inh ⁻¹ ·d ⁻¹]	D	From TGD
• Percentage of market penetration	<i>F_{pen}</i>		[%]	A	Value refined in Tier A
• Capacity of local sewage treatment plant (STP)	<i>CAPACITY_{stp}</i>	10000	[inh]	D	From TGD
• Fraction of emission directed to surfacewater	<i>F_{stp_{water}}</i>		[--]	C	Calculated by SimpleTreat(TGD)
• Dilution factor	<i>DILUTION</i>	10	[--]	D	From TGD

Parameter	Symbol	Value	Unit	Origin	Remarks
• Factor taking the adsorption to suspended matter into account	<i>FACTOR</i>		[--]	C	From TGD
Output					
• Local emission to wastewater	<i>E_{local_{water}}</i>		[mg * d ⁻¹]	O	
- Local surfacewater concentration	<i>PEC_{local_{water}}</i>		[mgL ⁻¹]	O	

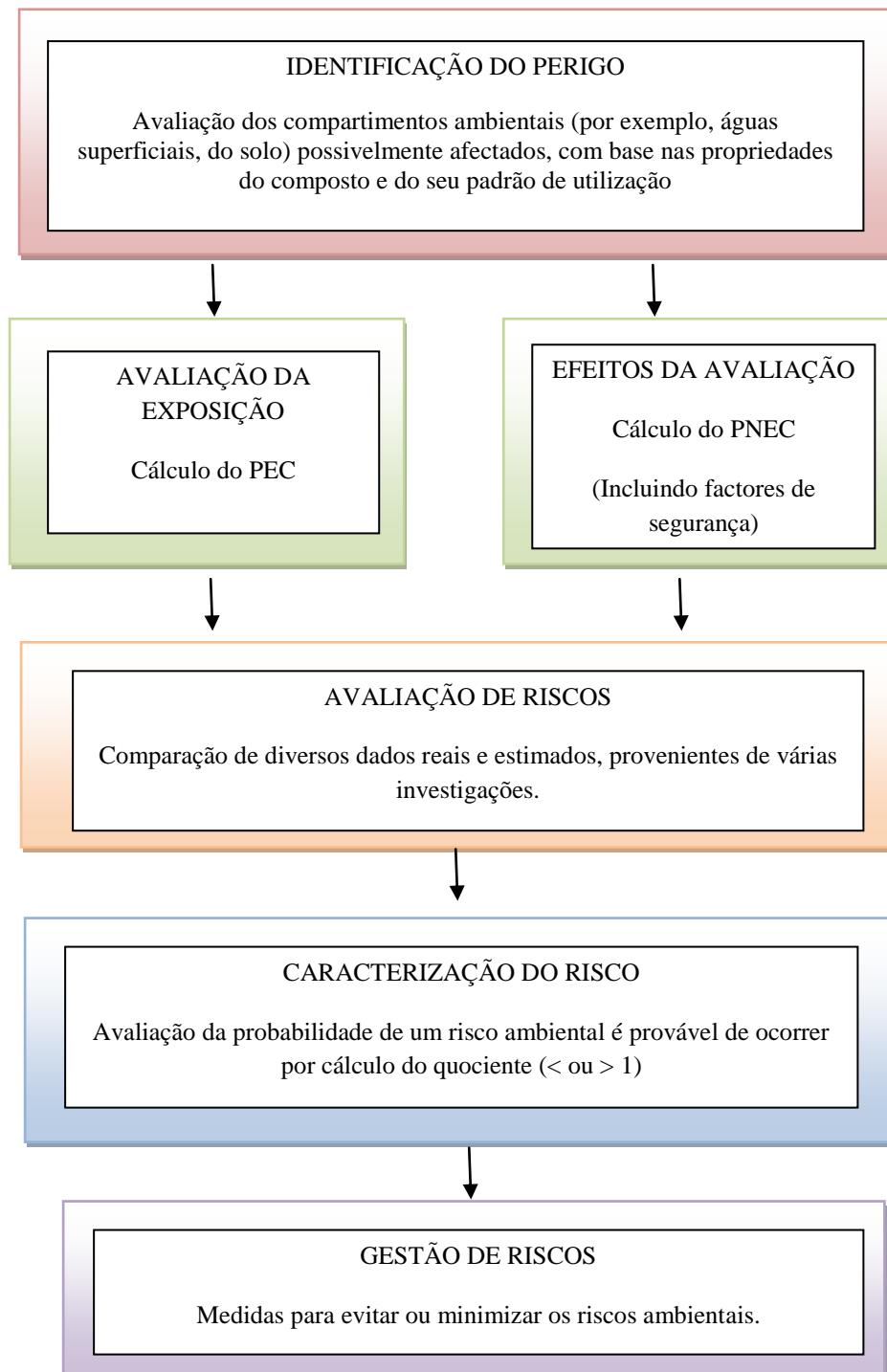
A = based on information from applicant; D = default, C = extra calculation, O = Output

Estudo no compartimento terrestre

Tabela 14 – Estudos referentes a avaliação dos riscos terrestres, na Fase B.

Data requirement/test	Guideline to be used
Aerobic and anaerobic transformation in soil	OECD 307
Soil Microorganisms: Nitrogen Transformation Test	OECD 216
Terrestrial Plants, Growth Test	OECD 208
Earthworm, Acute Toxicity Tests	OECD 207
Collembola reproduction	ISO 11267

Finalmente, é possível definir os princípios gerais de um processo de Avaliação de Risco Ambiental.



10 - Técnicas de processamento para reciclagem e valorização

Os resíduos de medicamentos, após recolha, podem seguir dois cursos totalmente diferentes, e tudo vai depender do tipo de recolha a que são submetidos. Existem dois tipos de recolha, i) a indiferenciada e ii) a selectiva. A primeira corresponde à recolha e transporte de resíduos para a estação de tratamento sendo colocados no seu destino final; a recolha selectiva, consiste na recolha e transporte de resíduos para a estação de triagem. Os resíduos que são recolhidos selectivamente passam por um processo de triagem, retoma e reciclagem, dando início a um novo ciclo de vida de materiais (IRAR, 2009).

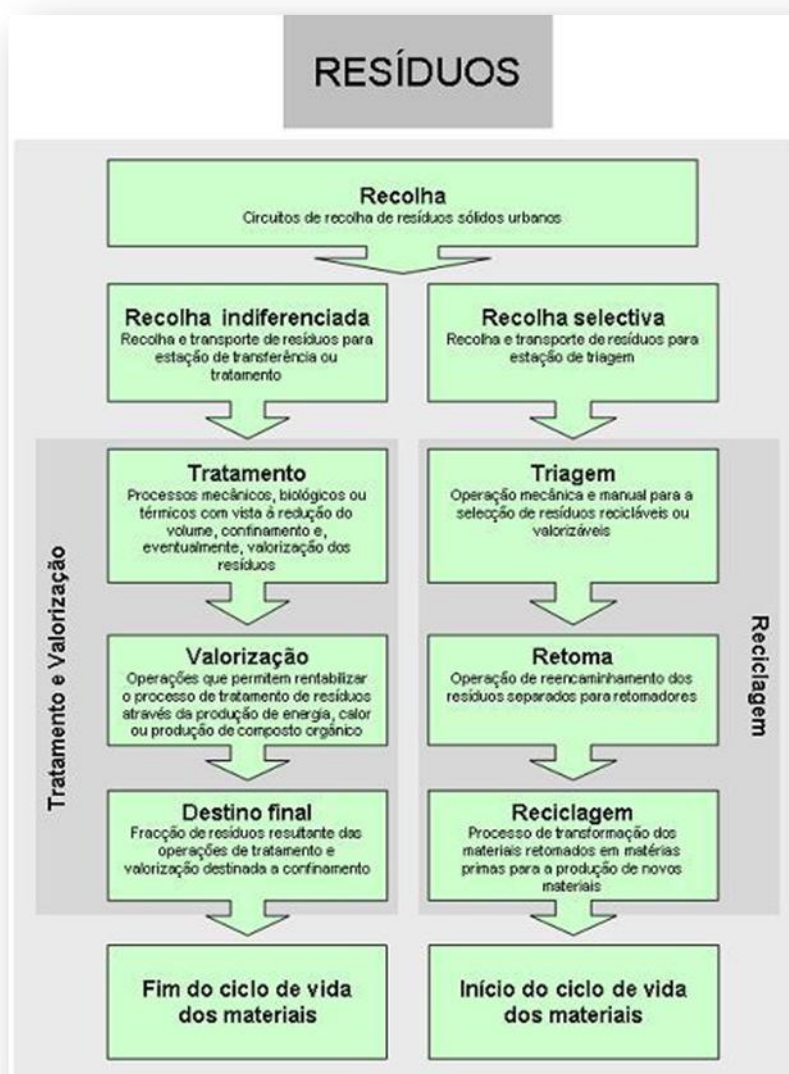


Figura 20 - Possíveis percursos de recolha dos resíduos de medicamento (Adaptado a partir de IRAR, 2010).

10.1- Eliminação final

A Organização Mundial de Saúde (OMS) desenvolveu um guia com um conjunto de práticas alternativas de descarte de medicamentos de modo a garantir um menor risco de contaminação ambiental. Segundo a OMS, a melhor escolha de descarte de medicamentos é a incineração a altas temperaturas: sistema que utiliza fornalhas com temperaturas acima dos 850°C, com elevados tempos de retenção e exaustor de dispersão de gases, onde os potenciais produtos tóxicos da combustão ficam adsorvidos na cinza do cimento ou são removidos nos equipamentos de permuta de calor. Quanto menor a temperatura aplicada na incineração, maior deverá ser a diluição dos resíduos de medicamentos com grandes quantidades de resíduos sólidos urbanos (RSU) (aproximadamente 1:1000). No entanto, por razões económicas ou por questão de logística nem sempre é possível optar por este método.

O descarte não adequado de medicamentos no ambiente pode acarretar vários riscos para a saúde, pelo que devem ser tomadas algumas medidas preventivas:

- a) Quando se trata de aterros, estes deverão estar bem localizados e ter condições favoráveis para minimizar as escorrências de lixiviados para aquíferos, águas superficiais ou sistemas de abastecimento de água, uma vez que a contaminação de águas para consumo humano pode ocorrer através de lixiviados de aterros.
- b) Não deverão ser despejados para o sistema de águas residuais antibióticos não biodegradáveis, antineoplásticos e desinfetantes, uma vez que podem atingir bactérias necessárias para o tratamento de águas residuais.
- c) A decomposição química pode ser prática para a eliminação de pequenas quantidades de antineoplásticos (até aproximadamente 50 kg). Deve ser usada de acordo com as recomendações do fabricante, seguindo os resíduos resultantes posteriormente para aterro.
- d) Deverá ser evitada a queima de medicamentos a baixas temperaturas ou em espaços abertos uma vez que este processo promove a libertação de poluentes tóxicos para a atmosfera.

Com a aprovação do Plano Estratégico Sectorial de Gestão dos Resíduos Sólidos Urbanos (PERSU) em Novembro de 1997, foi pela primeira vez estabelecido um conjunto de instrumentos que permitiram implementar uma política de gestão específica para os Resíduos Sólidos Urbanos (RSU). Uma das primeiras medidas consistiu no encerramento, de todos os locais de deposição ilegal de resíduos, de forma a evitar que

os resíduos fossem deixados ao abandono, despejados ou eliminados sem qualquer tipo de controlo.

Os aterros sanitários são unidades de tratamento de resíduos sólidos, construídos com critérios específicos de engenharia ambiental, permitindo a deposição de resíduos de uma forma correcta (Rodrigues, V. 2008).



Figura 21 - Exemplo de aterro sanitário (Adaptado a partir de Naime, 2010).

A imobilização de resíduos ou encapsulamento consiste na imobilização dos resíduos de medicamentos em blocos sólidos com selagem plástica ou metálica, previamente limpa e lavada. Os resíduos de medicamentos deverão ocupar até 75% da capacidade máxima total, sendo o restante enchido com material como cimento, mistura de cimento e cal, espuma ou areia betuminosa, nas proporções de 15:15:5 (em termos de peso). Os blocos sólidos deverão ser colocados na base do aterro e cobertos com RSU.

A imobilização de resíduos ou inertização é uma variante do encapsulamento que envolve a remoção de materiais como embalagens, papel, cartão e plásticos dos resíduos de medicamentos. Os comprimidos deverão ser removidos da cápsula (*blister*), sendo depois misturados com água (5% em peso ou mais, de modo a formar uma massa consistente), cimento (15% em peso) e cal (15% em peso), formando uma pasta homogénea. Esta pasta deverá ser transportada, no estado líquido, por um camião transportador de cimento até um aterro e decantado no sistema de resíduos urbanos. A pasta posteriormente solidifica como uma massa dispersa nos resíduos sólidos urbanos (RSU).

11 - VALORMED – Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos Lda.

Valormed é uma sociedade responsável pela gestão dos resíduos de embalagens e medicamentos fora de uso, de forma a garantir que os respectivos resíduos tenham um sistema seguro de recolha, e foi licenciada pelos Ministérios do Ambiente e da Economia para a gestão do Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens de Medicamentos – SIGREM, em 2000, sendo constituída pelas principais instituições representativas dos operadores económicos envolvidos na gestão de medicamentos e indústria farmacêutica.

Em 2008 foram recolhidas 703 toneladas de resíduos de embalagens e medicamentos fora de uso, representando um acréscimo de 10% relativamente ao ano anterior. Apesar de representar menos de 0,5% dos Resíduos Sólidos Urbanos, o projecto Valormed justifica-se em termos de saúde pública e ambiental.

O âmbito de intervenção da Valormed foi alargado não só para os resíduos de embalagens recolhidos em farmácias comunitárias, mas também para separados em farmácias hospitalares, resíduos de embalagens de venda provenientes das devoluções das farmácias e distribuidores, bem como resíduos de embalagens de medicamentos e produtos de uso veterinário.

A Valormed distingue 4 grupos de resíduos medicamentosos, dependendo da sua origem para garantir um tratamento eficaz.

Grupo I – resíduos comparados aos urbanos e que não apresentam exigências adicionais no seu tratamento;

Grupos II – resíduos que por vezes podem ser também comparados a urbanos, constituído principalmente por resíduos hospitalares não perigosos;

Grupo III – resíduos hospitalares de risco biológico, contaminados, sujeitos a incineração ou a outro pré-tratamento eficaz, permitindo posterior eliminação como resíduo urbano;

Grupo IV – resíduos hospitalares específicos, de incineração obrigatória.

Os resíduos de medicamentos de uso veterinário constituem um conjunto de substâncias que inibem o desenvolvimento ou destroem organismos nocivos, nomeadamente detergentes, desinfectantes e repelentes que são considerados “resíduos perigosos” pelo código LER, pelo que não podem ser incluídos no Sistema de Recolha de Embalagens de Medicamentos e Produtos de Uso Veterinário. Segundo a Agência Portuguesa do

Ambiente, a LER substitui o Catálogo Europeu de Resíduos (CER) podendo ser definida como uma lista harmonizada de resíduos, a ser examinada periodicamente à luz dos novos conhecimentos e, em especial, dos resultados da investigação e, se necessário, revista (em conformidade com o artigo 18º da Directiva 75/442/CEE).

Na Figura 23 apresenta-se um esquema exemplificativo dos circuitos dos medicamentos, onde os consumidores entregam nas farmácias comunitárias os resíduos de embalagens e medicamentos que são colocados em contentores próprios fornecidos pela VALORMED, sendo posteriormente recolhidos pelas empresas distribuidoras do sector e encaminhados para instalações nacionais de incineração de resíduos urbanos com recuperação de energia.

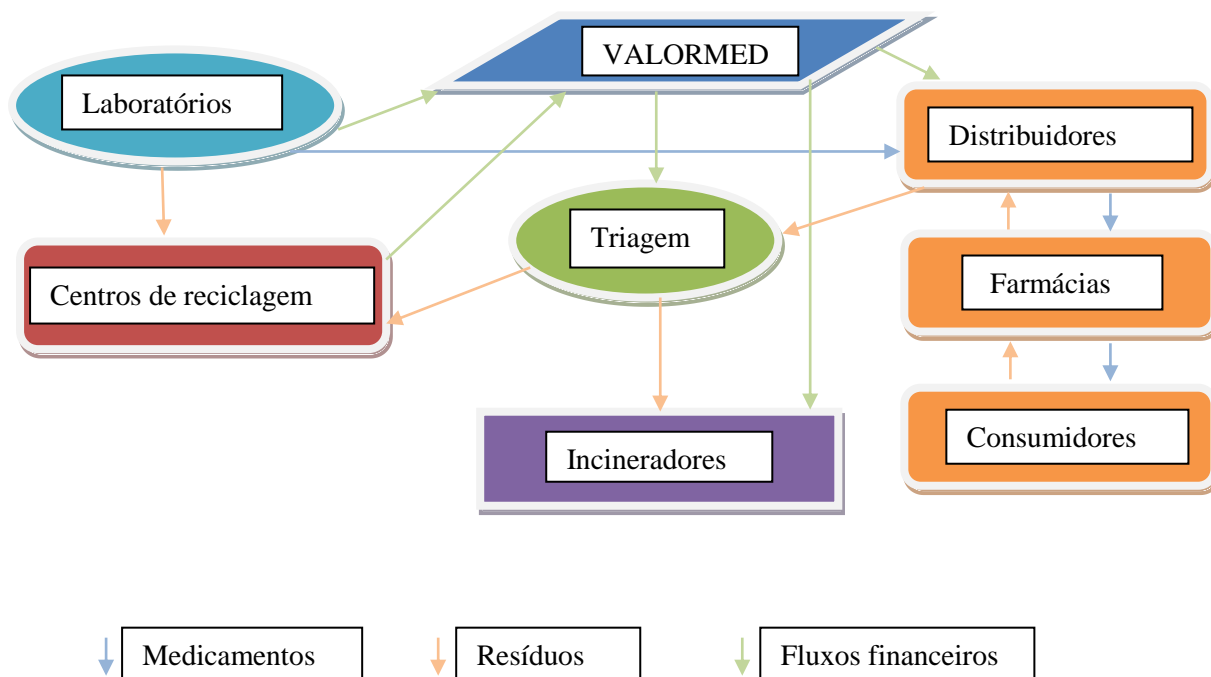


Figura 22 - Circuito dos medicamentos, resíduos e fluxos financeiros do sistema da Valormed para as embalagens e medicamentos de uso humano (Adaptado a partir de Valormed, 2009)

12- Conclusão

Ao longo dos últimos anos observa-se um acréscimo no consumo de medicamentos em Portugal. Os medicamentos uma vez utilizados pelos seres vivos, são submetidos a um processo que começa na sua absorção e acaba na eliminação através da urina e fezes (maioritariamente), podendo originar compostos sob a forma inalterada ou sob a forma de metabolitos. São estes resíduos que surgem nos meios hídricos, expondo os organismos aquáticos constantemente, e este facto é agravado uma vez que por vezes os medicamentos são sujeitos a eliminações inadequadas como é o caso das instalações sanitárias. Por este motivo é indispensável a existência de um sistema de tratamento suficientemente eficaz na remoção de resíduos farmacêuticos das águas. Infelizmente, na actualidade isto não acontece, existindo uma incapacidade dos actuais sistemas de tratamento de águas residuais para remover totalmente estes compostos, conduzindo a um aumento das preocupações em volta da possibilidade de efeitos adversos nos organismos não alvo (nomeadamente aquáticos), pela exposição indirecta a estes compostos através da água para consumo ou pelo meio onde vivem. Outros factores importantes a ter em conta são os efeitos sinérgicos dos resíduos quando presentes no mesmo meio, que podem levar a efeitos negativos nos organismos aquáticos. Pelo facto de muitos destes compostos existirem em simultâneo no mesmo meio, e partilharem mecanismos de actuação semelhantes, não é de excluir que possam exercer efeitos mais pronunciados em conjunto. Como foi demonstrado por alguns estudos sobre esta temática, os medicamentos são capazes de causar efeitos deletérios em organismo expostos, incluindo a mortalidade e a teratogenicidade. A presença dos compostos farmacêuticos vai depender do tipo de tratamento instalado nas ETARs e das suas características físico-químicas, temperatura, e tempo de retenção de lamas, entre outros. Hoje em dia, existem tecnologias como bioreactores de membrana, processos avançados de oxidação, ozonização, lamas activadas, carvão activado, entre outros, que conseguem reduzir em muito a presença de compostos farmacêuticos nos efluentes. Sendo necessário que se incentive cada vez mais a prática da entrega de medicamentos fora do prazo em locais específicos, para que estes possam ser encaminhados de forma adequada e tenham um destino final apropriado, levando a uma diminuição dos impactos negativos no ambiente, e que todos os materiais passíveis de serem triados sofram uma reciclagem, dando início a um novo ciclo de vida dos materiais.

13- Bibliografia

- 1- ACS - Alto Comissariado da Saúde (2009). Consumo de medicamentos ansiolíticos, hipnóticos, sedativos e antidepressivos no mercado do SNS, em ambulatório. Acedido a 20 de Setembro de 2010 em: <http://www.acs.min-saude.pt/pns/pt/acessibilidade-ao-medicamento/consumo-de-medicamentos-ansioliticos-hipnoticos-e-sedativos-e-antidepressivos-no-mercado-do-sns-em-ambulatorio/>
- 2- ALMEIDA, G. (2008). Filtração em carvão activado – Folhas da cadeira de Operações e Processos Unitários, Faculdade de Ciências e Tecnologia – Universidade Nova de Lisboa.
- 3- AMARAL, L. (2008). *Parâmetros de dimensionamento de sistemas de lamas activadas* – Folhas da cadeira de Técnicas de Drenagem e Tratamento de Águas Residuais, Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa.
- 4- ANDRÉA, M.M. “Contaminação do solo por pesticidas”. Centro de Protecção Ambiental do Instituto Biológico. Disponível em http://www.geocities.com/~esabio/agua/contaminacao_pesticidas.htm. Acedido a 22 de Novembro de 2010.
- 5- ANDREOZZI, R., CAPRIO, V., INSOLA, A. e MAROTTA, R., (1999). Advanced oxidation processes (AOP) for water purification and recovery, *Catalysis Today*. 53: 51–59.
- 6- ANDREOZZI, R., MAROTTA, R., PINTO, G., POLLIO, A., (2002). Carbamazepine in water: persistence in the environment, ozonation treatment and preliminary assessment on algal toxicity. *Water Research*. 36: 2869–2877.
- 7- BERGER, K., PETERSEN, B., BUENING-PFAUE, H., (1986) Persistence of drugs occurring in liquid manure in the food chain. *Archiv. Fuer Lebensmittelhygiene*, v. 37(4), p.99-102.
- 8- BERBERT, P.R.F. & CRUZ, P.F.N., (1984) Níveis residuais de BHC (HCH) nos principais rios e lagos da região cacauqueira sul da Bahia, Brasil. In: Encontro Nacional de Analistas de Resíduos de Pesticidas, Resumos, p.55. São Paulo: Instituto Adolfo Lutz.

- 9- BEZCHLIBNYK-BUTLER KZ, JEFFRIES JJ. (1999). Clinical handbook of psychotropic drugs. 9th ed. Seattle: Hogrefe & Huber;.
- 10- BILA M. D. e DEZOTTI M. (1999) Pharmaceutical drugs in the environment *COPPE, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Cidade Universitária, Ilha do Fundão, 21945-970 Rio de Janeiro.
- 11- BOUND, J. P. & VOULVOULIS, N. (2005). Household disposal of pharmaceuticals as a pathway for aquatic contamination in the United Kingdom. Centre for Environmental Policy, Imperial College London. London, UK.
- 12- BORGES, A., ABRANTES, J., PENHA, J., PARADA, P., TEIXEIRA, M. e PINTO, M., (1999). Carbamazepine. Acedido a 26 de Setembro de 2010 em: <http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/pim100.htm>
- 13- BOTTING R. (2004). Antipyretic therapy. *Front Biosci* 2004 Jan 1;9:956-66;
- 14- BOXALL, A.B.A.; JOHNSON, P.; SMITH, E.J.; SINCLAIR, C.J.; STUTT, E. & LEVY, L.S. (2006), Uptake of veterinary medicines from soils into plants. *J. Agric. Food Chem.*, 54:2288-2297.
- 15- BOXALL, A.B.A.; KOLPIN, D.W.; HALLING-SØRENSEN, B. & TOLLS, J. (2003). Are veterinary medicines causing environmental risks? *Environ. Sci. Technol.*, 37:286A- 294A.
- 16- BOXALL, A. B. A. (2004). The environmental side effects of medication. *EMBO Reports* 5: NO 12.
- 17- CAMPANILLI, M. (2004) “Estudo permite identificar POPs em mamíferos marinhos”. Disponível em: <http://www.estadão.com.br/ext/ciencia/oceanos/sinais/sinais5.htm>. Acedido a 19 de Novembro de 2010.
- 18- CASTIGLIONI, S., BAGNATI, R., FANELLI, R., POMATI, F., CALAMARI, D. e ZUCCATO, E. (2006). Removal of Pharmaceuticals in Sewage Treatment Plants in Italy. *Environmental Science and Technology*. 40: 357-363.
- 19- CHRISTIAN, T.; SCHNEIDER, R.J.; FÄRBER, H.A.; SKUTLAREK, D.; MEYER, M.T. & GOLDBACH, H.E. (2003). Determination of antibiotic residues in manure, soil, and surface waters. *Acta Hydrochim. Hydrobiol.*, 31:36-44.

- 20- CIRJA, M., IVASHECHKIN, P., SCHÄFFER, A. e CORVINI, P. (2008). Factors affecting the elimination of organic micropollutants from wastewater in conventional treatment plants (CTP) and membrane bioreactors (MBR). *Environmental Science and Biotechnology*. 7: 61-68.
- 21- CLARA, M., STRENN, B. e KREUZINGER, N. (2004). Carbamazepine as a possible anthropogenic marker in the aquatic environment: investigations on the behaviour of carbamazepine in wastewater treatment and during groundwater infiltration. *Water Research*. 38: 947-954.
- 22- CLEUVERS, M. (2003). Mixture toxicity of the anti-inflammatory drugs diclofenac, ibuprofen, naproxen, and acetylsalicylic acid. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 34: 309 - 315.
- 23- COMERTON, A., ANDREWS, R., BAGLEY, D. e CHUNYAN, H. (2008). The rejection of endocrine disrupting and pharmaceutically active compounds by NF and RO membranes as a function of compound and water matrix properties. *Journal of Membrane Science*. **313**: 323-335.
- 24- COSTABEBER, I., (1999). Tratamiento de muestras humanas para el análisis de residuos organoclorados. In: X Encontro Nacional de Química Analítica, Resumos, p.TA16. Santa Maria-RS: Universidade Federal de Santa Maria.
- 25- CRUZ, LPV., (1997). Principais técnicas de tratamento de águas residuais. *Millenium Online*, Julho, nº7; Ambient.
- 26- CUNHA, G., NETO, A., MEDEIROS, G., SILVA, D., MOTA, A. e CHIAVONE-FILHO, O. (2007). Uso do processo foto-fenton no tratamento de águas produzidas em campos de petróleo. 4o PDPETRO, Campinas, SP. Acedido a 3 de Agosto de 2010 em:http://www.portalabpg.org.br/PDPetro/4/resumos/4PDPETRO_6_2_0443-1.pdf
- 27- DAUGHTON, C. G. e TERNES, T. A. (1999). Pharmaceutical and Personal Care Products in the Environment: Agents of Subtle Change? *Environmental Health Perspectives* 107: Supplement 6.
- 28- DAUGHTON, C. G. (2003). Cradle-to-cradle stewardship of drugs for minimizing their environmental disposition while promoting human health. I-Rationale for and avenues towards a green pharmacy. *Environment Health Perspectives* 111: NO 5.

- 29- DAVIES NM, ANDERSON KF (1997). Clinical Pharmacokinetics of diclofenac. Therapeutic insights and pitfalls. *Clin Pharmacokinet* 1997 Sep;33(3):184-213.
- 30- DÍAZ-CRUZ, M.S.; DE ALDA, M.J.L. & BARCELÓ, D. (2003). Environmental behavior and analysis of veterinary and human drugs in soils, sediments and sludge. *Trac-Trends Anal. Chem.*, 22:340-351.
- 31- DORDIO, A., DUARTE, C., BARREIROS, M., CARVALHO, A., PINTO, A. e COSTA, C. (2009). Toxicity and removal efficiency of pharmaceutical metabolite clofibric acid by *Typha* spp. – Potential use for phytoremediation?. *Bioresource Technology*. 100: 1156– 116.
- 32- DUFFY T. et al (2003). Inhibition of PGE2 production by nimesulide compared with diclofenac in the acutely inflamated joint patients wit arthritis. *Drugs* 2003; 65 suppl 1:31-6;diclofenac
- 33- EASO, BIODISPONIBILIDADE–BIOTRANSFORMAÇÃO EXCREÇÃO DOS FÁRMACOS, EDILBERTO ANTONIO SOUZA Acedido a 2 de Dezembro de 2010 em : <http://www.easo.com.br/Downloads/Biotransformacao%20e%20excrecao%20das%20drogas.pdf>Disciplina:
- 34- eMedicineHealth, Pratical Guide to Medicine (2009). Understanding Antidepressant Medications. Acedido a 18 Novembro de 2010 em: http://www.emedicinehealth.com/understanding_antidepressant_medications/page3_em.htm
- 35- EMBLIDGE, J. e DeLORENZO, M. (2006). Preliminary risk assessment of the lipid-regulating pharmaceutical clofibric acid, for three estuarine species. *Environmental Research*. 100: 216–226.
- 36- EMILIO, C., JARDIM, W., LITTER, M. e MANSILLA, H. (2002). EDTA destruction using the solar ferrioxalate advanced oxidation technology (AOT): comparison with solar photo-Fenton treatment. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. 151: 121–127.
- 37- EPA, U.S. Environment Protection Agency (2001). A Citizen’s Guide to Activated Carbon Treatment Acedido a 23 de Setembro de 2010 em: <http://www.clu-in.org/download/citizens/activatedcarbon.pdf>
- 38- FERREIRA SH. (2002). Peripheral analgesic sites of action of anti-inflammatory drugs. *Int J Clin Pract Suppl*. 2002 Jul; (128):2-10. PubMed

- 39- FERREIRA, A. e FERREIRA, H., (2006). Diclofenac - Toxicologia e Análises Toxicológicas. Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. Acedido a 24 de Novembro de 2010 em: <http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0506/diclofenac/diclofenac.htm>
- 40- FERRARI, B., PAXÉUS, N., GIUDICE, R., POLIO, A. e GARRIC, J. (2003). Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazepine, clofibric acid, and diclofenac. *Journal of Ecotoxicology and Environmental Safety*. 55: 359–370.
- 41- FLAHERTY, C. e DODSON, S. (2005). Effects of pharmaceuticals on *Daphnia* survival, growth, and reproduction. *Chemosphere* 61: 200–207.
- 42- GAMARRA JUNIOR, J.S. (2007). Estimativa da contaminação ambiental por anti-inflamatórios não-esteroidais em ambiente aquático: um estudo de caso no Estado do Paraná. (Mestrado Profissional em Gestão Ambiental) – Centro Universitário Positivo, Curitiba.
- 43- GONZALÉS L. E, Cañizares RO, Beana S (1997). Efficiency of ammonia and phosphorus removal from a colombian agroindustrial wastewater by the microalgae *Chlorella vulgaris* and *Scenedesmus dimorphus*. *Biosource Technology* 60:259-262.
- 44- GOOSSENS, H., FERRECH, M., STICHELE, R. e ELSEVIERS, M. (2005). Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study - ESAC Project Group. *Lancet*. 365: 579–87.
- 45- HALLING-SØRENSEN, B.; NIELSEN, S.N.; LANZKY, P.F.; INGERSLEV, F.; LÜTZHOFT, H.C.H. & JØRGENSEN (1998), S.E. Occurrence, fate and effects of pharmaceuticals in the environment. A review. *Chemosphere*, 36:357-393.
- 46- HEBERER, T. (2002). Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data. *Journal of Toxicology Letters*. 131: 5 – 17.
- 47- HODGSON, E.; *A Textbook of Modern Toxicology*; 3º Edição; Wiley-Interscience; 2004; pp 469
- 48- IKEHATA, K., NAGHASHKAR, N. J. e EL-DIN, M. G., (2006). Degradation of Aqueous Pharmaceuticals by Ozonation and Advanced

- Oxidation Processes: A Review. *Ozone: Science & Engineering*. **28**: 353 – 414.
- 49- INE, Instituto Nacional de Estatística (2009). Acedido a 20 de Setembro de 2010 em: www.ine.pt
- 50- INFARMED (2005). *Análise da Evolução da Utilização dos Anti – Hipertensores em Portugal Continental entre 1999 e 2003*. Acedido a 29 de Agosto de 2010 em: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO DO MERCADO/OBSERVATORIO/INTRODUCAO DE FICHEIROS/Estudo-HTA.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/INTRODUCAO_DE_FICHEIROS/Estudo-HTA.pdf)
- 51- INFARMED 2009. Prontuário terapêutico. Acedido a 5 Outubro 2010 em: <http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/PRONTUARIO>.
- 52- IRAR (2009). Principais etapas dos serviços de resíduos. Acedido a 10 de Novembro de 2010 em: http://www.irar.pt/presentationlayer/artigo_00.aspx?canalid=2&artigoId=56&idioma=1
- 53- JAVARONI, R.C.A; TALAMON, J; LANDGRAF, M.D. & REZENDE, M.O.O. (1991) Estudo da degradação de lindano em solução aquosa através da radiação gama. *Química Nova*, v.14, p.237-239.
- 54- JONES, O., VOULVOULIS, N. e LESTER, J. (2004). Potential Ecological and Human Health Risks Associated with the Presence of Pharmaceutically Active Compounds in the Aquatic Environment. *Critical Reviews in Toxicology*. 34: 335 – 350.
- 55- KAGAWA, C. (2006). *The characteristics of pharmaceutical removal by the granular activated carbon adsorption*. Tokyo University of Technology.
- 56- KASPRZYK-HORDERN, B., DINSDALE, R. e GUWY, A.J., (2009). The removal of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs during wastewater treatment and its impact on the quality of receiving waters. *Water Research* **43**: 363–380.
- 57- KEMPER, N. (2008). Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial environment. *Ecol. Indic*, 8:1-13.

- 58- KESSEL JB , SIMPSON GM. (1999). Tricyclic and Tetracyclic Drugs. In: Kaplan HI , Sadock BJ, editors. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 6th ed. Baltimore: Williams e Wilkins; 1995. p. 2096-112
- 59- KIMURA, K., HARA, H. e WATANABE, Y. (2005). Removal of pharmaceutical compounds by submerged membrane bioreactors (MBRs). *Desalination* 178: 135-140.
- 60- KIMURA, K., HARA, H. e WATANABE, Y. (2007). Elimination of selected acidic pharmaceuticals from municipal wastewater by an activated sludge system and membrane bioreactors. *Environmental Science and Technology*. 41: 3708–3714.
- 61- KIMURA, K., HARA, H. e WATANABE, Y. (2005). Removal of pharmaceutical compounds by submerged membrane bioreactors (MBRs). *Desalination* 178: 135-140.
- 62- KLAVARIOTI, M., MANTZAVINOS D. e KASSINOS, D. (2009). Removal of Residual Pharmaceuticals from aqueous systems by advanced oxidation processes. *Environment International*. 35:402 – 417.
- 63- KÜMMERER, K. (2009). The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use – present knowledge and future challenges. *Journal of Environmental Management*. 90: 2354–2366.
- 64- LARA, W.H. & BATISTA, G.C., Pesticidas. *Química Nova*, v.15, p.161-166, 1992.
- 65- L ês P, Cunningham FM, Elliott J (2004). «[Expressão errônea: operador < inesperado Principles of pharmacodynamics and their applications in veterinary pharmacology]». *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 27 (6): pp. 397–414
- 66- LINDQVIST, N., TUHKANENB, T. e KRONBERG, L. (2005). Occurrence of acidic pharmaceuticals in raw and treated sewages and in receiving waters. *Water Research*. 39: 2219–2228.
- 67- Manual Merck de informação médica para o lar. «Farmacodinamia» (em espanhol). Secção 2: Farmácia. Acedido a 24 de Novembro de 2010
- 68- MARTÍN-GIL, J., MARTÍN-GIL, F., ANDRÉS-SANTOS, A., RAMOS-SÁNCHEZ, M., BARRIO-ARREDONDO, M. e CHEBIB-ABUCHALÁ, N. (1997). Thermal behaviour of medical grade silicone oils. *Journal Analytical Applied Pyrolysis*. 42: 151–158.

- 69- MATAMOROS, V., GARCÍA, J. e BAYONA, J. (2008). Organic micropollutant removal in a full-scale surface flow constructed wetland fed with secondary effluent. *Water research*. 42: 653 – 660.
- 70- MATAMOROS, V., ARIAS, C., BRIX, H. e BAYONA, J. (2007). Removal of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) from urban wastewater in a pilot vertical subsurface-flow constructed wetland and a sand filter. *Environmental Science and Technology*. 41: 8171–8177.
- 71- METCALF e EDDY (2003). *Wastewater Engineering: treatment and reuse*. 4ª Edição, McGraw-Hill. New York, EUA, pp. 661-893.
- 72- MIÈGE, C., CHOUBERT, J., RIBEIRO, L., EUSÈBE, M. e COQUERY, M. (2009). Fate of pharmaceuticals and personal care products in wastewater treatment plants – Conception of a database and first results. *Environmental Pollution*. 157: 1721–1726.
- 73- MIGLIORE, L.; COZZOLINO, S. & FIORI, M. (2003). Phytotoxicity to and uptake of enrofloxacin in crop plants. *Chemosphere*, 52:1233-1244.
- 74- MORENO A. R, MORENO H. D., BRITTO M. S. (1999). Psicofarmacologia de antidepressivos; *Revista Brasileira de Psiquiatria*, Psiquiatr. vol.21 s.1 São Paulo Aceido a 16 de Outubro de 2010 em://www.scielo.br/scielo.php?pid=S151644461999000500006&script=sci_arttext&tlng=en#t1
- 75- MUSSON, S. E. e Townsend, T. G. (2009). Pharmaceutical compound content of municipal solid waste. *Journal of Hazardous Materials* 162: 730-735.
- 76- MUSUMECI, M.R. Defensivos agrícolas e sua interação com a microbiota do solo, In: TSAI, S.M. & NEVES, M.C.P.(org.) *Microbiologia do solo*, Campinas: Sociedade Brasileira do Sol, 1992, p.341-360.
- 77- NAIME, R., (2010); Aterro sanitário; portal ecobate; consultado a 17 de Janeiro de 2011 em: <http://www.ecodebate.com.br/2010/06/22/saiba-mais-aterros-sanitarios-artigo-de-roberto-naime>
- 78- NASS, D.P. & FRANCISCO, R.H.P., Fim de doze poluentes orgânicos. *Revista Eletrônica de Ciências*, n.5., 2002. Artigo disponível em: <http://www.cdcc-sc.usp.br/ciências/artigos/art-5/fimpolvente.html>. Acedido a 10 de Janeiro de 2011.

- 79- NAKADA, N, SHINOHARA, H., MURATA, A., KIRI, K., MANAGAKI, S., SATO, N. e TAKADA, H. (2007). Removal of selected pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) and endocrine-disrupting chemicals (EDCs) during sand filtration and ozonation at a municipal sewage treatment plant. *Water Research*. 41: 4373–4382.
- 80- OETKEN, M., NENTWIG, G., LÖFFLER, D., TERNES, T. e OEHLMANN J. (2005). Effects of Pharmaceuticals on Aquatic Invertebrates. Part I. The Antiepileptic Drug Carbamazepine. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*. 49: 353–361.
- 81- OLIVEIRA, J (2009). Diagnóstico e otimização do tratamento de águas residuais em leitos de macrófitas. Dissertação de mestrado em Engenharia do Ambiente. Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto.
- 82- PEPPIN, S e ELLIOT, J. (2001). Non-equilibrium thermodynamics of concentration polarization. *Advances in Colloid and Interface Science*. 92: 1 – 72.
- 83- PERA-TITUS, M., GARCÍA-MOLINA, V., BAÑOS M., GIMÉNEZA, J. e ESPLUGAS, S. (2004) Degradation of chlorophenols by means of advanced oxidation processes: a general review. *Applied Catalysis B: Environmental* . 47: 219–256.
- 84- PEREIRA, (1999). “O que deve saber sobre o ozono”; Divisão Ambiente Atmosférico; Direcção Geral do Ambiente.
- 85- PEREZ-ESTRADA, L., MALDONADO, M., GERNJAK, W., AGÜERA A., FERNÁNDEZ-ALBA, A., BALLESTEROS M. e MALATO, S. (2005). Decomposition of diclofenac by solar driven photocatalysis at pilot plant scale. *Catalysis Today*. 101: 219–26.
- 86- QUINTANA, J., WEISS, S. e REEMTSMA, T. (2005). Pathways and metabolites of microbial degradation of selected acidic pharmaceutical and their occurrence in municipal wastewater treated by a membrane bioreactor, *Water Research*. 39: 2654–2664.
- 87- RADJENOVIC, J., PETROVIC, M. e BARCELÓ, D. (2007), Analysis of pharmaceuticals in wastewater and removal using a membrane bioreactor. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 387: 1365–1377.
- 88- RANG H.P., et al (2001). *Farmacologia*. 4ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

- 89- ROBERTS, P. E THOMAS, K. (2005). The occurrence of selected pharmaceuticals in wastewater effluent and surface waters of the lower Tyne catchment. *Science of the Total Environment*. 356: 143– 153.
- 90- RODRIGUES, V. (2008). Lixeiras e aterros sanitários. Disponível em: www.4d-perspectivas.pt/lixeias.pdf. Acedido a 15 de Fevereiro de 2011.
- 91- RUHOY, I. S. e DAUGHTON, C. G. (2007). Types and quantities of leftover drugs entering the environment via disposal to sewage - Revealed by coroner records. *Science of the Total Environment* 388: 137-148.
- 92- SAFARZADEH-AMIRI, A., BOLTON, J. e CATER, S. (1997). Ferrioxalate-mediated photodegradation of organic pollutants in contaminated water. *Water Research*. 31: 787–798.
- 93- SALEH, M; KAMEL, A; RAGAB, A; EL-BAROTY, G & EL-SEBAE, A.K., (1996). Regional distribution of organochlorine insecticide residues in human milk from Egypt *Journal Environmental Science Health*, v.B31, p.241-255.
- 94- SALGADO, R., OEHMEN, A., CARVALHO, G., NORONHA, J., OLIVEIRA, R. e REIS, M. (2007). Occurrence and Fate of Pharmaceutical Active Compounds, Musks and Steroids in Waste Water Treatment Plants in Lisbon, Portugal. Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa; Escola Superior de Tecnologia do Instituto Politécnico de Setúbal. Publicado em Poster.
- 95- SANTOS, J., PIZZOLATO, T. e CUNHA, A. (2007). Desenvolvimento de Metodologia Analítica para Quantificação de Fármacos em Meio Aquático por Extração em Fase Sólida E HPLC. *Revista de Ciências Ambientais*. 1: 19 a 34.
- 96- SARITHA, P., APARNA, C., HIMABINDU, V. e ANJANEYULU, Y. (2007). Comparison of various advanced oxidation processes for the degradation of 4-chloro-2 nitrophenol. *Journal of Hazardous Materials*. 149: 609–614.
- 97- SARMAH, A.K.; MEYER, M.T. & BOXALL, A.B.A. (2006) A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (Vas) in the environment. *Chemosphere*, 65:725-759.

- 98- SCHULTZ, M. e FURLONG, E. (2008). Trace Analysis of Antidepressant Pharmaceuticals and Their Select Degradates in Aquatic Matrixes by LC/ESI/MS/MS. *Analytical Chemistry*. 80: 1756-1762
- 99- SCHWAIGER, J., FERLING, H., MALLOW, U., WINTERMAYR, H. e NEGELE, R. (2004). Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac Part I: histopathological alterations and bioaccumulation in rainbow trout. *Aquatic Toxicology*. 68: 141–150.
- 100- SILVA, G., MOURA, D., GUIMARÃES, S., (2006), *Antiepiléticos; Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas; 3º Edição; Porto editora; 175-189.*
- 101- SIRÉS, I., ARIAS, C., CABOT, L., CENTELLAS, F., GARRIDO, J., RODRÍGUEZ, R. e BRILLAS, E. (2007). Degradation of clofibrac acid in acidic aqueous medium by electro-Fenton and photoelectro-Fenton. *Chemosphere*. 66: 1660–1669.
- 102- STAHL SM. (1997). *Psychopharmacology of Antidepressants*. London: Martin Dunitz.
- 103- SNYDER, S., ADHAM, S., REDDING, A., CANNON, F., DeCAROLIS, J., OPPENHEIMER, J., WERT, E. e YOON, Y. (2007). Role of membranes and activated carbon in the removal of endocrine disruptors and pharmaceuticals. *Desalination*. 202: 156-181.
- 104- SOLOMONS, T.W.G (1989). *Química orgânica 2*. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos.
- 105- STUMPF, M., TERNES, T., WILKENA, R., RODRIGUES, S. e BAUMANN, W. (1999), Polar drug residues in sewage and natural waters in the state of Rio de Janeiro, Brazil. *Science of the Total Environment*. 225: 135–141.
- 106- TANG W. (2003). The metabolism of diclofenac—enzymology and toxicology prespectives. *Curr Drug Metab*. 2003 Aug;4(4):319-29 Acedido a 12 de Dezembro de 2010 em: www.fda.gov/cder/foi/label/2000/210051bl.pdf
- 107- TAUXE-WUERSCH, A., ALENCASTRO, L., GRANDJEAN, D. e TARRADELLAS, J. (2005). Occurrence of several acidic drugs in sewage treatment plants in Switzerland and risk assessment. *Water Research*. 39: 1761–1772.

- 108- TERNES, T.A. e JOSS, A., (2006). Human pharmaceuticals, hormones and fragrances – the challenge of micropollutants in urban water management. IWA Publishing. Londres, Reino Unido, pp. 287-311.
- 109- TERNES, T.A., HERRMANN, N., BONERZ, M., KNACKER, T., SIEGRIST, H. e JOSS, A. (2004). A rapid method to measure the solid–water distribution coefficient (Kd) for pharmaceuticals and musk fragrances in sewage sludge. *Water Research*. 38: 4075–4084.
- 110- TERNES, T., JOSS, A. e SIEGRIST, H. (2004a). Scrutinizing pharmaceuticals and personal care products in wastewater treatment. *Environmental Science Technology*. 38: 392–399.
- 111- TERNES, T.A., (1998). Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Water Research*. 32: 3245-3260.
- 112- TORRES, J.P.M. Ocorrência de micropoluentes orgânicos (organoclorados e hidrocarbonetos policíclicos aromáticos) em sedimentos fluviais e solos tropicais.
- 113- TRIEBSKORN, R., CASPER, H., HEYDA, A., EIKEMPER, R., KÖHLER, H.-R. e SCHWAIGER, J. (2004). Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac - Part II. Cytological effects in liver, kidney, gills and intestine of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquatic Toxicology*. 68: 151–166.
- 114- UNEP, United Nations Environment Programme (2009). Newsletter and Technical Publications, International Source Book On Environmentally Sound Technologies for Wastewater and Stormwater Management, Trickling filtration. Acedido a 15 de Agosto de 2010 em: <http://www.unep.or.jp/ietc/publications/techpublications/techpub-15/2-4/4-2-2.asp>
- 115- Valormed (2008). Relatório de Actividades. Acedido a 8 de Novembro de 2010 em: http://www.valormed.pt/images/ficheiros_pdf/Relatorio_Actividades_2008.pdf(consultado em Setembro 2010).
- 116- Valormed (2009a). Valormed - Enquadramento. Acedido a 8 de Novembro de 2010 em: http://www.valormed.pt/index.php?option=com_content&view=article&id=26&Itemid=84

- 117- Valormed (2009b). Farmácias Hospitalares - Resíduos Abrangidos. Aceido a 8 de Novembro de 2010 em: http://www.valormed.pt/index.php?option=com_content&view=article&id=194&Itemid=167
- 118- Valormed (2009c). Embalagens de Medicamentos de Uso Humano. Acedido a 8 de Novembro de 2010 em: http://www.valormed.pt/index.php?option=com_content&view=article&id=190:processofarm&catid=78:processo&Itemid=166
- 119- WINKLER, M., LAWRENCE, J. e NEU, T. (2001). Selective degradation of ibuprofen and clofibric acid in two model river biofilm systems. *Water Research*. 35: 3197–3205.
- 120- XIA, K., BHANDARI, A., DAS, K. e PILLAR, G. (2005). Occurrence and Fate of Pharmaceuticals and Personal Care Products (PPCPs) in Biosolids. *Journal of Environmental Quality* 34: 91-104
- 121- ZHANG, Y., GEIßEN, S.-U. e GAL, C. (2008). Carbamazepine and diclofenac: Removal in wastewater treatment plants and occurrence in water bodies. *Chemosphere*. 73: 1151–1161.