

Ivo Ezequiel Silva Sousa

**Métodos de eliminação de fármacos e  
seus metabolitos ao nível das Estações de  
Tratamento de Águas Residuais**

**Universidade Fernando Pessoa**

**Porto, 2015**



Ivo Ezequiel Silva Sousa

**Métodos de eliminação de fármacos e  
seus metabolitos ao nível das Estações de  
Tratamento de Águas Residuais**

**Universidade Fernando Pessoa**

**Porto, 2015**

Ivo Ezequiel Silva Sousa

**Métodos de eliminação de fármacos e  
seus metabolitos ao nível das Estações de  
Tratamento de Águas Residuais**

Projeto de Pós-Graduação/Dissertação apresentado à  
Universidade Fernando Pessoa como parte  
dos requisitos para obtenção do grau de  
Mestre em Ciências Farmacêuticas.

---

# **Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais**

## **Agradecimentos**

Ao meu orientador Professor Doutor Alberto Teodorico Correia pela orientação, apoio, empenho e confiança na elaboração e realização deste Projeto de Pós-Graduação/Dissertação.

À Instituição Fernando Pessoa, e seu corpo docente, pela ótima formação ao longo desta jornada que determina o futuro de um estudante.

Aos meus pais por todos os esforços e sacrifícios que fizeram no decorrer destes anos para garantir que os objetivos traçados para mim fossem alcançados.

A todos aqueles que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu agradecimento.

# Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais

## Sumário

Prevê-se que as questões relacionados com o consumo, acesso e escassez de água potável constituirão uma das preocupações primordiais para a sociedade global no século XXI. Esse problema coloca-se, em parte, devido à crescente contaminação do compartimento aquático por via das atividades antrópicas. Existe uma contribuição importante dos fármacos (e seus metabolitos) utilizados na medicina humana, veterinária e nalgumas práticas agropecuárias, por via da sua chegada através de efluentes doméstico e industriais, não eficazmente tratados nas estações de tratamento de águas residuais (ETAR). São quatro as classes terapêuticas que merecem destaque: anti-inflamatórios não esteroides, antidiislipídemicos, antibióticos e antidepressivos/ansiolíticos.

Este Projeto de Pós-Graduação teve como objetivo elaborar uma revisão bibliográfica atual sobre os diferentes métodos de eliminação de fármacos e metabolitos dos efluentes domésticos e industriais aquando da sua chegada à ETAR. Estes processos são geralmente métodos convencionais, como é o caso das lamas ativadas, ou métodos de remoção avançados, servindo como exemplo os leitos construídos de macrófitas (LCM). A escolha do processo deverá ser função do tipo de efluentes a tratar e, não menos importante, do custo que esse tratamento impõe.

Segundo alguns estudos, os processos que obtiveram melhores resultados na eliminação de anti-inflamatórios não esteroides nas ETAR foram a utilização do processo de Foto-Fenton (remoção completa) e os processos avançados de oxidação (taxa de remoção de 80%). No grupo de fármacos antidiislipídemicos, o processo que obteve melhor resultado no tratamento da água foi o *Jet mixed separator*. Na remoção específica de antibióticos, tanto os métodos convencionais como os métodos avançados de remoção obtiveram resultados semelhantes (taxa de remoção de 58%), sendo os primeiros mais implementados. No que diz respeito aos fármacos antidepressivos e ansiolíticos, o processo avançado utilizando carvão ativado atingiu taxas de remoção de cerca de 99%.

**Palavras-Chave:** Efluentes domésticos; poluentes emergentes; resíduos; eficiência de remoção.

## **Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais**

### **Abstract**

It is predicted that questions regarding water consumption, access and shortage will be one of the major concerns to the global society in the 21st century. These problems are related, at least partially, to the growing contamination of the aquatic compartment by men related activities. There is an important contribution of drugs (and its metabolites) used in human and veterinary medicine and in some agropecuary activities, due to their arrival in domestic and industrial effluents not properly treated in wastewater treatment plants (WWTP). There are four therapeutic classes worth mentioning: non-steroid anti-inflammatory drugs, anti-dyslipidemic drugs, antibiotics, antidepressants and anxiolytics.

This Post-Graduation Project goal is to perform a bibliographic review about effluent drugs and metabolites elimination methods in residual water treatment plants. These processes may be conventional methods, such as activated sludge, or advanced removal methods, such as floating macrophyte plants (FMP). The adopted process is selected depending on the type of effluents to treat and its financial costs.

According to some studies, the processes with the best removal rate of non-steroidal anti-inflammatory drug in the treatment plant were Photo-Fenton process (complete removal) and advanced oxidation processes (removal rate of 80%). In the group of anti-dyslipidemic drugs, the process that obtained better results was jet mixed separator. In the specific removal of antibiotics, conventional methods and advanced removal methods yielded similar results (removal rate of 58%), the former being more implemented. Regarding the group of antidepressants and anxiolytics, advanced process using activated carbon had a removal rate of 99%.

**Keywords:** Wastewater Treatment Plant; drug and elimination.

**Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais**

**Índice**

<b>AGRADECIMENTOS</b>	<b>I</b>
<b>SUMÁRIO</b>	<b>II</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>III</b>
<b>ÍNDICE DE TABELAS</b>	<b>VI</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b>	<b>VII</b>
<b>ABREVIATURAS</b>	<b>IX</b>
<b>1) INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
<b>2) DIFERENTES PROCESSOS DE TRATAMENTO DAS ETAR</b>	<b>6</b>
<b>2.1) TRATAMENTO PRELIMINAR</b>	<b>7</b>
<b>2.2) TRATAMENTO PRIMÁRIO</b>	<b>9</b>
<b>2.3) TRATAMENTO SECUNDÁRIO</b>	<b>9</b>
<b>3) PROCESSOS AVANÇADOS DE REMOÇÃO</b>	<b>16</b>
<b>3.1) BIORREACTORES DE MEMBRANA</b>	<b>17</b>
<b>3.2) CARVÃO ATIVADO</b>	<b>17</b>
<b>3.3) LEITOS CONSTRUÍDOS DE MACRÓFITAS OU ZONAS HÚMIDAS ARTIFICIAIS</b>	<b>19</b>

**Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais**

<b>4) PRINCIPAIS COMPOSTOS MEDICAMENTOSOS PRESENTES NO AMBIENTE E EFICÁCIA DE REMOÇÃO NAS ETAR</b>	<b>23</b>
<b>4.1 ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES</b>	<b>23</b>
<b>4.2) REGULADORES LIPÍDICOS (ANTIDISLIPIDÉMICOS)</b>	<b>27</b>
<b>4.3) ANTIBIÓTICOS</b>	<b>30</b>
<b>4.4) ANTIDEPRESSIVOS E ANSIOLÍTICOS</b>	<b>31</b>
<b>5) CONCLUSÃO</b>	<b>33</b>
<b>6) BIBLIOGRAFIA</b>	<b>35</b>

## Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais

### Índice de tabelas

Tabela 1- Quantidade de fármacos consumidos anualmente em diferentes países (toneladas/ano) (Adaptado de Vieno <i>et al.</i> , 2007; Alder <i>et al.</i> , 2010; K'Oreje K <i>et al.</i> , 2012; Al Aukidy <i>et al.</i> , 2012).....	2
Tabela 2- Concentração de anti-inflamatórios não esteroides em efluentes de ETAR (ng/l) (Adaptado de Ratola <i>et al.</i> , 2012; Santos <i>et al.</i> , 2013).....	24
Tabela 3- Concentrações e taxas de remoção de diclofenac em amostras de afluentes e efluentes numa ETAR após tratamento primário e secundário (Santos <i>et al.</i> , 2013).....	25
Tabela 4- Concentrações e taxas de remoção aquando da entrada e saída de água nas ETAR (Adaptado de Roque, 2009). ....	26
Tabela 5- Concentrações e taxas de remoção de sulfametoxazol em amostras de afluentes e efluentes (Adaptado de Rosal <i>et al.</i> , 2010; Ratola <i>et al.</i> , 2012). ....	30

# Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais

## Índice de figuras

Figura 1- Diferentes caminhos de fármacos no meio ambiente (Adaptado de Hirsch <i>et al.</i> , 1999).....	5
Figura 2- Esquema das etapas no tratamento do afluente (Adaptado a partir de ETARi, 2010).....	6
Figura 3- Processo de gradagem e tamisagem (ETARi, 2010). ....	8
Figura 4- Fossas sépticas (ETARi, 2010).....	8
Figura 5- Decantador primário (ETARi, 2010).....	9
Figura 6- Esquema geral do tratamento secundário numa ETAR (Adaptado a partir de County, 2013). ....	10
Figura 7- Tratamento Biológico (ETARi, 2010).....	11
Figura 8- Leito Percolador (ETARi, 2010). ....	11
Figura 9- Esquema de tratamento com pré-tratamento por sedimentação, seguido de um tanque de arejamento e por fim um sedimentador secundário (Adaptado de Metcalf e Eddy, 2003). ....	12
Figura 10- Esquema de funcionamento de um leito percolador (Adaptado de UNEP, 2009).....	14
Figura 11-Esquema de processamento do tratamento de águas residuais através de biodiscos (Adaptado de FAO, 2014). ....	15
Figura 12- Desinfecção (ETARi, 2010). ....	15
Figura 13- Esquema de um sistema MBR (Adaptado a partir de AgE, 2015). ....	17
Figura 14- Esquema do carvão ativado (Adaptado a partir de NaturalTec, 2010).....	18
Figura 15- Dados concluídos do estudo realizado com recurso ao carvão ativado (Adaptado a partir de Kagawa, 2006).....	19
Figura 16- Classificação dos leitos de macrófitas (Adaptado de Seco <i>et al.</i> , 2008). ....	21
Figura 17- Sistema de fluxo superficial com plantas flutuantes (Adaptado de Dordio <i>et al.</i> , 2008).....	21

## **Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais**

Figura 18- Sistemas de fluxo de superficial com plantas fixas submersas (Adaptado de Dordio <i>et al.</i> , 2008). .....	21
Figura 19- Sistemas de fluxo superficial com plantas fixas emergentes (Adaptado a partir de Dordio <i>et al.</i> , 2008). .....	22
Figura 20- Sistemas de fluxo subsuperficial vertical (Adaptado a partir de Dordio <i>et al.</i> , 2008). .....	22
Figura 21- Sistema de fluxo subsuperficial horizontal (Adaptado a partir de Dordio <i>et al.</i> , 2008). .....	22
Figura 22- Estrutura química de diclofenac (Adaptado de (Jiskra, 2008). .....	24
Figura 23- Estrutura química do ácido clofíbrico (Adaptado de (Ghauch <i>et al.</i> , 2010). .....	27
Figura 24- Taxa de remoção de ácido clofíbrico por diferentes processos de tratamento: HMBR; CMBR; CAS e JMS (Adaptado de Kimura <i>et al.</i> , 2005). .....	28
Figura 25- Esquema de funcionamento do JMS (Watanabe <i>et al.</i> , 1998). .....	29
Figura 26- Fotografia de uma instalação JMS (Fluidyne, 2015). .....	29
Figura 27- Estrutura química da carbamazepina (Adaptado de Hubner <i>et al.</i> , 2014). ....	32

# Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais

## Abreviaturas

### A

ADME – Absorção, Distribuição, Metabolização e Excreção

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

AINE – Anti-inflamatório não esteroide

### C

CAG – Carvão Ativado Granular

CAP – Carvão Ativado em Pó

CAS – Lamas Activadas Convencionais

CMBR – Biorreator de Membrana Convencional

COX-2 – Cicloxigenase-2

### E

ETA – Estação de Tratamento de Águas

ETAR - Estação de Tratamento de Águas Residuais

### F

FFUC - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FMP - *Floating macrophyte plants*

## **Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais**

### **G**

GABA – Ácido Gama-Aminobutírico

### **H**

HMBR – Biorreator de Membrana Híbrida

### **I**

IMAO – Inibidores da Monoaminaoxidase

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

ISRS – Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina

ISRSN – Inibidores da Recaptação de Noradrenalina e Serotonina

### **J**

JMS – *Jet mixed separator*

### **K**

$K_d$  – Coeficiente de distribuição sólido-água

$K_{ow}$  – Coeficiente de partição otanol-água

### **L**

LCM – Leitos Construídos de Macrófitas

LM-ES – Leitos de Macrófitas de Escoamento Superficial

LM-ESS – Leitos de Macrófitas de Escoamento Subsuperficial

## **Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais**

### **M**

MB – Biorreator de membrana

### **P**

PGs - Prostaglandinas

PPB – Partes Por Bilião

PPT – Partes Por Trilião

### **R**

RPM – Rotações Por Minuto

### **S**

SNC – Sistema Nervoso Central

SNS – Sistema Nacional de Saúde

### **U**

UV – Ultravioleta

### **W**

WWTP - *Wastewater treatment plant*

### **Z**

ZHA – Zonas Húmidas Artificiais

# **Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais**

## **1) Introdução**

Uma grande quantidade de fármacos, de diferentes classes, são utilizados na medicina humana e veterinária, bem como em diversas atividades agropecuárias e aquícolas. Esta utilização varia consoante o país ou região, devido ao maior ou menor acesso aos cuidados médicos da população, à incidência de doenças ou apenas por questões culturais e económicas. Em Portugal os quatro grupos de fármacos mais consumidos são os anti-inflamatórios não esteroides (AINE), os antibióticos, os ansiolíticos/antidepressivos e os antidiabéticos (Seifrtova *et al.*, 2008). Estes dados são recolhidos regularmente pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I. P. (INFARMED) através do número de embalagens vendidas. É difícil estabelecer uma comparação relativamente ao perfil de venda mundial, pois, geralmente, nos outros países a análise é efetuada através da massa de produtos vendidos.

## Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais

Tabela 1- Quantidade de fármacos consumidos anualmente em diferentes países (toneladas/ano) (Adaptado de Vieno *et al.*, 2007; Alder *et al.*, 2010; K'Oreje K *et al.*, 2012; Al Aukidy *et al.*, 2012).

Analito	Finlândia (Vieno <i>et al.</i> , 2007)	Suíça (Alder <i>et al.</i> , 2010)	Quênia (K'Oreje K <i>et al.</i> , 2012)	Itália (Al Aukidy <i>et al.</i> , 2012)
Paracetamol	Sem informação	Sem informação	4,3	Sem informação
Ibuprofeno	Sem informação	Sem informação	1,0	Sem informação
Cetoprofeno	Sem informação	Sem informação	Sem informação	13,8
Diclofenac	Sem informação	Sem informação	0,01	9,6
Carbamazepina	4,6	Sem informação	0,01	31,2
Atenolol	0,9	3,1	Sem informação	18,1
Bezafibrato	Sem informação	Sem informação	Sem informação	7,6
Sulfametoxazol	Sem informação	Sem informação	6,5	0,6
Amoxicilina	Sem informação	Sem informação	2,9	Sem informação

Após a sua utilização, os fármacos são metabolizados através de diferentes órgãos, tais como fígado (principalmente), rins, glândulas suprarrenais e pulmões, e posteriormente excretados, na sua forma original ou modificada, pela urina e fezes. Podem também ser excretados através do suor e respiração (Sarmah *et al.*, 2006). O elevado consumo, associado às suas propriedades físico-químicas, às características farmacocinéticas (absorção, distribuição, metabolismo e excreção – ADME), à sua elevada resistência à biotransformação, interações ambientais (sinergismo e adição), persistência ambiental, e

## Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais

alguns fenómenos de bioacumulação e biomagnificação, fazem com que estes produtos se designem de poluentes emergentes (Tinsley, 2004). Os fármacos podem ser resistentes ao pH ou à temperatura corporal para assim exercerem função terapêutica no organismo e, aquando da sua eliminação, pode persistir atividade biológica ativa. Existem outros fatores que contribuem para que estes sejam fontes de preocupação no meio ambiente e conseqüentemente para a saúde pública, nomeadamente:

- a) Solubilidade na água: consiste na afinidade que determinados compostos terapêuticos têm para permanecerem na água, obtendo assim um meio para ser transportado e distribuído para diferentes locais. Esta é dependente da força iónica, temperatura, pH, entre outros (Tinsley, 2004).
- b) Polaridade: este fator varia consoante o fármaco seja polar ou apolar. No primeiro caso terá tendência a permanecer na água; no segundo caso terá tendência a ser repellido da água e é mais facilmente adsorvido no solo ou sedimentos (Berthod *et al.*, 2014).
- c) Estrutura Molecular: esta característica está relacionada com o tamanho da molécula (peso molecular), carga, tipo de ligação que irá estabelecer, sendo que os fármacos apresentam-se, normalmente, como moléculas bastante complexas (Tinsley, 2004).
- d) Coefficiente de distribuição sólido-água ( $K_d$ ): é um parâmetro importante na determinação do destino do químico no ambiente e pode ser medido experimentalmente ou estimado através de modelos matemáticos. É a razão entre as concentrações de equilíbrio na fase sólida (solo, sedimentos, entre outros) e na fase aquosa (Berthod *et al.*, 2014).
- e) Coefficiente de partição otanol-água ( $K_{ow}$ ): quanto maior é o poder hidrofóbico de um composto, maior a sua tendência para se solubilizar num solvente orgânico (ou meios sólidos), ou seja, é mais lipofílico. (Berthod *et al.*, 2014).
- f) Resistência à biotransformação: os fármacos são agentes xenobióticos ao organismo e por isso, certos órgãos, metabolizam e excretam-nos. Contudo existem fármacos que são eliminados sem sofrerem qualquer transformação, sendo excretados no meio ambiente com a sua atividade farmacológica original (Berthod *et al.*, 2014).

## **Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais**

A temperatura, a estação do ano, a luz solar e o pH do meio são outros fatores que influenciam no destino e na degradação dos fármacos quando expostos ao ambiente.

Os fármacos antes de serem introduzidos no mercado, necessitam de vários anos de estudos, desde os ensaios pré-clínicos (a descoberta de uma potencial molécula), seguindo para os ensaios clínicos (constituídos por quatro fases) sendo que nesta etapa, a fase IV necessita de uma Autorização de Introdução no Mercado (AIM).

Segundo a Lei-Quadro dos Resíduos (Decreto-Lei nº 178/2006, de 5 de Setembro), entende-se por “resíduo”: “Qualquer substância ou objeto de que o detentor se desfaz ou tem a intenção ou a obrigação de se desfazer...”. Posteriormente foi inserido um novo conceito para dar resposta à necessidade de abordar o aumento da produção e a complexidade do tema resíduo, “gestão de resíduos” que, de acordo com a legislação em vigor, significa: “operações de recolha, transporte, armazenagem, tratamento e eliminação de resíduos, incluindo a monitorização dos locais de descarga após o encerramento das respetivas instalações, bem como o planeamento dessas operações.” É através da gestão dos resíduos que se atua com o objetivo de minimizar ou eliminar o impacto que estes produtos têm no ambiente, preservando-o, e ao mesmo tempo obtendo proveitos sociais e económicos de uma política sustentável (Proença *et al.*, 2011). Na figura seguinte está esquematizado, de um modo geral, o percurso que um fármaco pode seguir após eliminação do organismo, quer por via do uso humano, quer veterinário.

## Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais

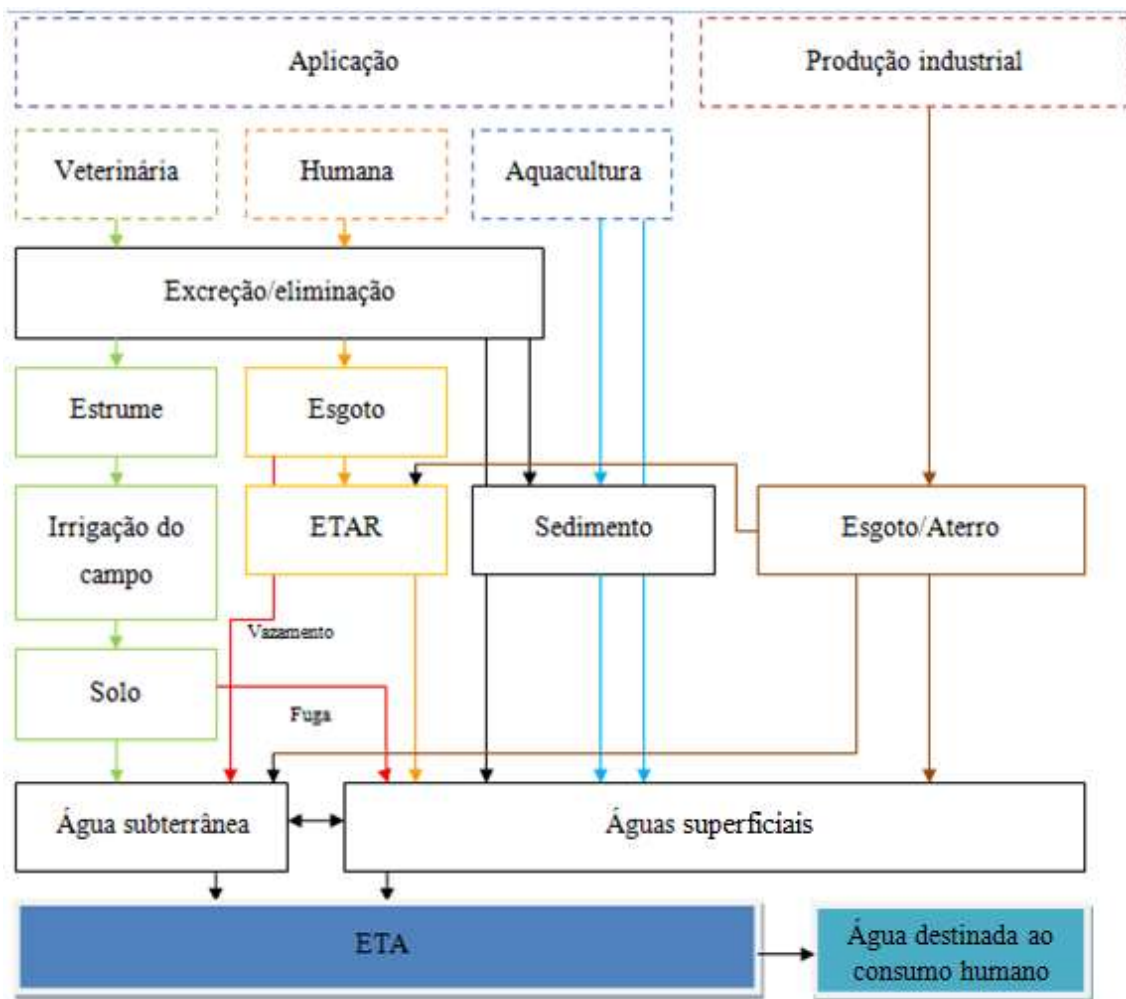


Figura 1- Diferentes caminhos de fármacos no meio ambiente (Adaptado de Hirsch *et al.*, 1999).

Apenas recentemente se tornou motivo de preocupação a toxicidade crónica provocada pelos fármacos nos organismos aquáticos não alvo, pois ainda não existem muitos dados a longo prazo acerca dos efeitos ecotoxicológicos (Morley, 2009). Normalmente, esta avaliação é baseada em experiências realizadas através de testes-padrão, com recurso a organismos de laboratório, tais como algas, zooplâncton, peixes, entre outros (Christen *et al.*, 2010).

## Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais

### 2) Diferentes processos de tratamento das ETAR

De forma a obter um tratamento eficaz no que diz respeito à limpeza de águas residuais, as ETAR são constituídas por mecanismos de filtração e remoção físico-químicos e biológicos. O tratamento das águas depende de onde elas provêm e do destino final do efluente. Um efluente doméstico passa por quatro etapas numa ETAR convencional: tratamentos preliminar, primário, secundário e terciário.

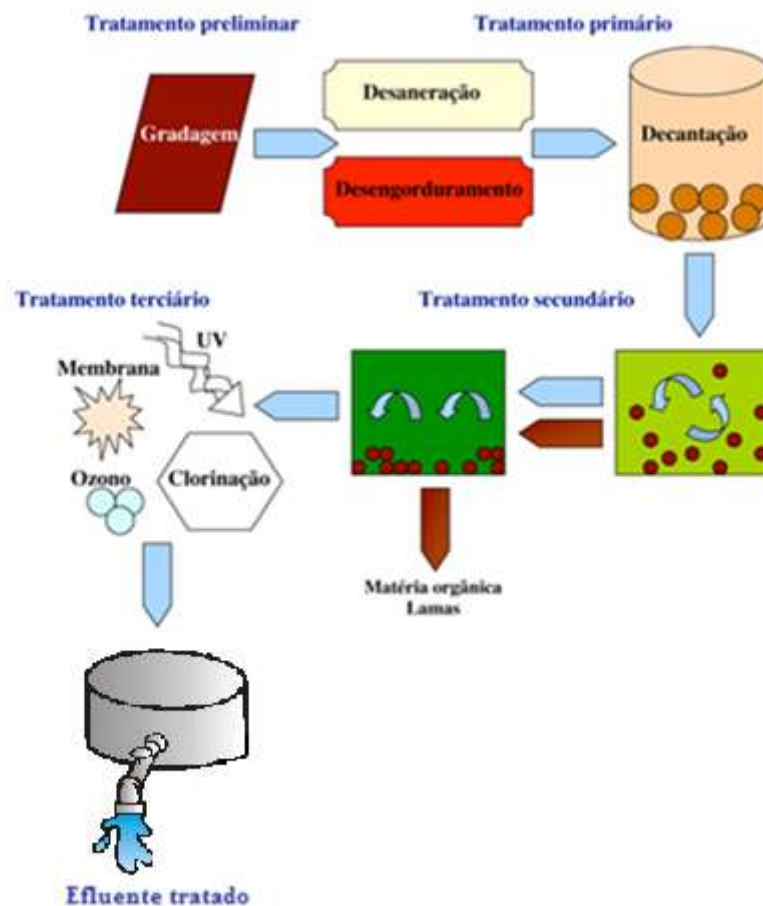


Figura 2- Esquema das etapas no tratamento do afluente (Adaptado a partir de ETARi, 2010).

## **Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais**

Os processos de tratamento convencionais existentes nas ETAR não são eficazes na remoção de produtos com atividade farmacêutica ativa. De facto, elas foram concebidas para realizar essencialmente a eliminação de matéria orgânica e organismos patogénicos (Obarska-Pempkowiak *et al.*, 2015).

As taxas de remoção dos fármacos em ETAR convencionais podem variar devido a vários fatores, sendo eles: a composição das águas residuais a tratar, as condições climáticas, as condições de operação do processo e o tipo de método utilizado (Gracia-Lor *et al.*, 2012). Contudo, os processos de remoção não tendem a seguir um esquema padronizado visto que dependerá de propriedades físico-químicas dos poluentes e da composição e origem do efluente a tratar (Cirja *et al.*, 2008).

É importante que uma ETAR tenha as condições ideais para que consiga obter uma redução nas concentrações de fármacos e/ou metabolitos que lhe serão provenientes, para isso, pode-se utilizar processos avançados de oxidação, recorrer a biorreatores de membrana, ou simplesmente aumentar o tempo de retenção das lamas ativadas (Urase e Kikuta, 2005; Sires *et al.*, 2007; Carballa *et al.*, 2007).

**2.1) Tratamento preliminar:** É um processo físico, que também se pode designar de pré-tratamento. Neste procedimento as águas residuais (esgotos) que chegam à ETAR são sujeitas ao processo de gradagem (tamização ou peneiração), utilizando peneiras rotativas ou fossas sépticas; seguido de desarenação e desengorduração. Tem como finalidade a remoção de materiais sólidos de grandes dimensões (gradados), matéria inorgânica (areias, brita) e gorduras, respetivamente.

## Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais



Figura 3- Processo de gradagem e tamisagem (ETARi, 2010).



Figura 4- Fossas sépticas (ETARi, 2010).

## Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais

**2.2) Tratamento primário:** É um método cuja finalidade está na remoção dos sólidos que não foram eficazmente separados no processo anterior e que se encontram em suspensão. É realizado, regra geral, em tanques abertos pela ação da gravidade, onde a velocidade imposta ao afluente é controlada de maneira a que haja deposição da matéria sólida no fundo do decantador para posterior eliminação. Tal como o tratamento preliminar, é um processo físico, contudo podem ser utilizados agentes químicos, tais como cal, sulfato de alumínio ou sulfato férrico, provocando a floculação ou coagulação que garantem a obtenção de flocos de matéria poluente de maiores dimensões (EPA, 1979). Pode ser atingida uma eficiência até 60% de remoção de sólidos poluentes, sendo que, no final, a carga de poluente na água é de reduzidas dimensões.



Figura 5- Decantador primário (ETARi, 2010).

**2.3) Tratamento secundário:** Nesta fase o tratamento consiste num processo biológico, seguido de uma decantação secundária, permitindo que se removam as lamas em excesso e as redirecionem para o tanque de arejamento (caso contrário acompanhariam o efluente). Este processo decorre através dos reatores

## Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais

biológicos onde o poluente vai ser consumido pelos microrganismos. Normalmente, estes reatores encontram-se em tanques. Devido ao uso de microrganismos, no final desta etapa, as águas encontram-se saturadas, levando à sedimentação nos decantadores secundários. A eficiência desta etapa pode atingir os 95% ou superior.

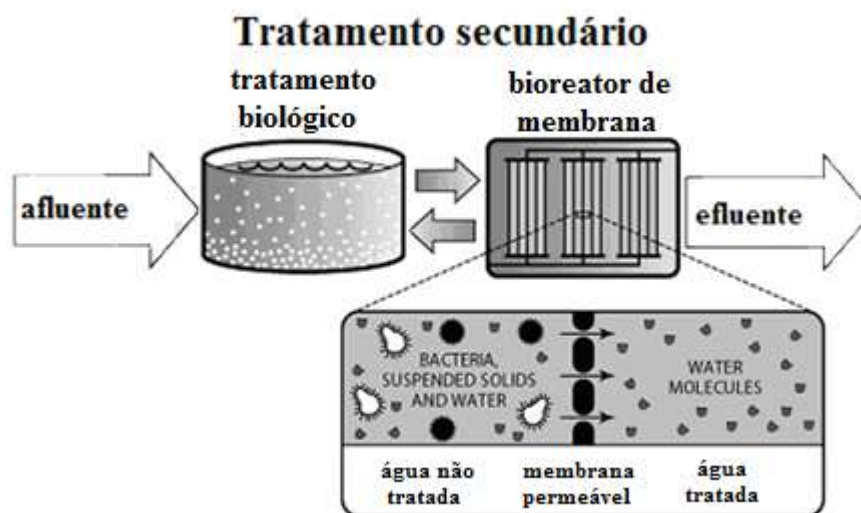


Figura 6- Esquema geral do tratamento secundário numa ETAR (Adaptado a partir de County, 2013).

- i. Tratamento biológico: Consiste na retenção, através de processos de adsorção e oxidação, dos elementos poluentes do afluente a tratar. Pode ser um processo de dois tipos: aeróbio e anaeróbio. O primeiro acontece quando é realizado na presença de oxigénio e o segundo na sua ausência. O tratamento pode ser feito por lagunagem, o qual necessita de uma elevada área de terreno disponível, havendo um desenvolvimento simbiótico (relação vantajosa entre organismos de diferentes espécies) entre algas e bactérias devido à degradação da matéria orgânica. Opta-se por outros processos caso não exista área suficiente de terreno, sendo eles as lamas ativadas (recorre ao tratamento da água através do seu arejamento), leitos percoladores e discos biológicos (os dois últimos realizam o tratamento através de biomassa fixa).

## Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais



Figura 7- Tratamento Biológico (ETARi, 2010).



Figura 8- Leito Percolador (ETARi, 2010).

## Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais

### Lamas ativadas

Este processo e consiste num tratamento aeróbio (biomassa suspensa) de águas da rede de esgotos (sejam elas domésticas ou industriais) que se caracteriza pela interação entre a matéria orgânica da água residual e os responsáveis pela oxidação desta matéria, os microrganismos aeróbios (vírus, bactérias, protozoários, metazoários e fungos) (Bitton, 2011); (Hao *et al.*, 2010). É um procedimento de simbiose, pois os microrganismos utilizados estão presentes no afluente a tratar, que de seguida metabolizam a matéria orgânica.

As lamas ativadas, atualmente, apresentam ligeiras diferenças relativamente às originais, isto é, depende no tipo de fluxo do sistema e de arejamento e das necessidades de despoluição (Bitton, 2011).

Este sistema é constituído por (Vesilind, 2003):

- Um ou mais reatores (tanques de arejamento);
- Lamas ativadas;
- Sistema de arejamento;
- Tanque de sedimentação; e
- Sistema de recirculação de lamas.

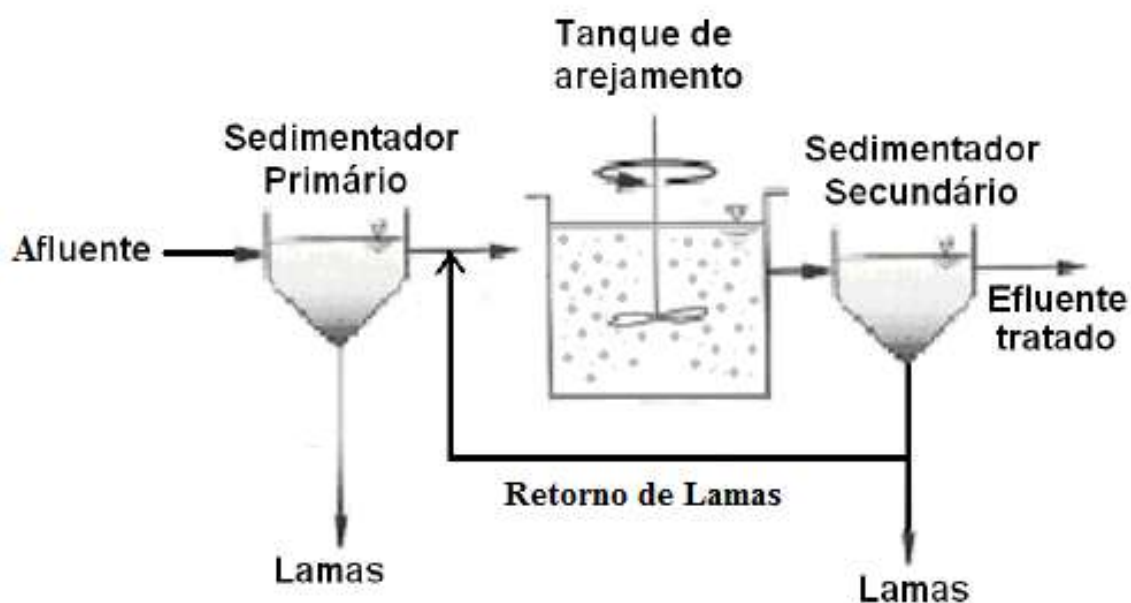


Figura 9- Esquema de tratamento com pré-tratamento por sedimentação, seguido de um tanque de arejamento e por fim um sedimentador secundário (Adaptado de Metcalf e Eddy, 2003).

## **Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais**

Em Portugal, o mais usual é o sistema simples, um tanque de arejamento seguido de um decantador (Santo, 2008).

O processamento é iniciado no tanque de arejamento, onde vai haver a degradação da matéria orgânica em biomassa, sendo removidos, posteriormente, da água através dos microrganismos (Stoddard, 2002). As lamas formadas neste tanque apresentam características de sedimentação eficazes, decorrendo assim a separação de sólidos-líquidos.

O arejamento é definido como sendo o processo de injeção de ar ou oxigénio puro a misturar na lama a tratar com a água residual e fornecer o oxigénio suficiente para os microrganismos degradarem os compostos orgânicos (d'Azevedo, 2009).

### **Leitos percoladores**

Este sistema consta de um leito de material bastante permeável, nos quais os microrganismos vão aderir. Usualmente, o material de enchimento de um leito, consiste na utilização de pedras ou plástico poroso. A água é distribuída através de um sistema de drenagem que possui a função de recolha de efluente e circulação de ar, após a primeira tarefa, a água recolhida é dirigida para o decantador onde os sólidos são separados do líquido a tratar, sendo que uma parte desta pode retornar ao filtro para diluir o esgoto afluente ou manter as taxas mínimas autorizadas (Metcalf e Eddy, 2003).

Os leitos percoladores podem-se classificar em diferentes cargas: baixa carga, média carga, alta carga e muito alta carga, em função da sua capacidade. São constituídos por (ETAR, 2006):

- a) Tanque;
- b) Sistema de distribuição da água residual a tratar;
- c) Meio filtrante que serve de suportes aos microrganismos que realizam a depuração;
- d) Sistema de drenagem inferior; e
- e) Ventilação.

## Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais

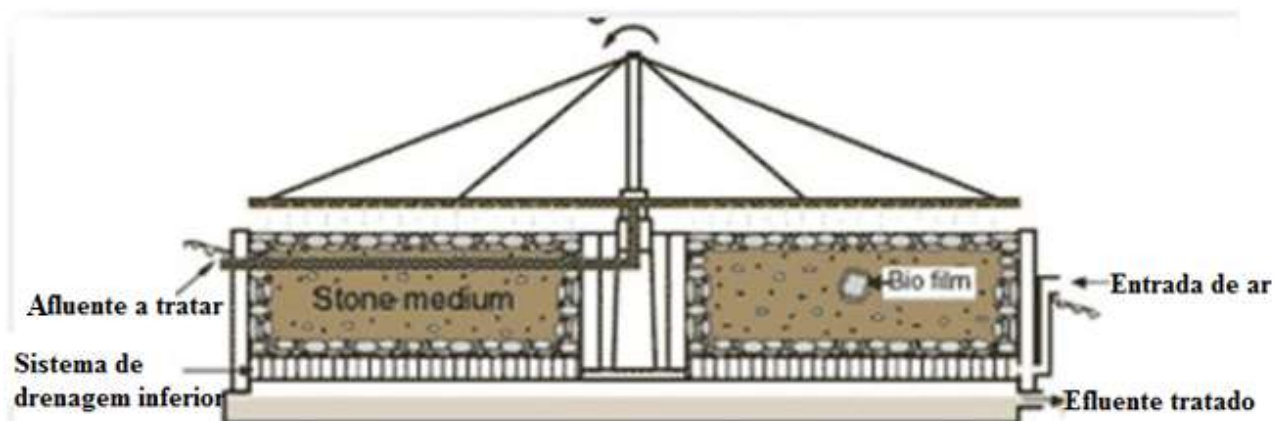


Figura 10- Esquema de funcionamento de um leito percolador (Adaptado de UNEP, 2009).

Para se saber qual o procedimento mais eficaz na remoção de compostos farmacêuticos, comparando lamas ativadas e leitos percoladores, foi realizado um estudo em que foram analisados 55 (cinquenta e cinco) compostos farmacêuticos presentes nas águas residuais de duas ETAR do Reino Unido. Este estudo concluiu que as lamas ativadas são mais eficazes na remoção de substâncias farmacêuticas utilizadas no homem, veterinária ou agricultura. (Kasprzyk-Hordern *et al.*, 2009).

### Discos Biológicos

Consistem num conjunto de discos, normalmente de plástico por serem mais leves, regularmente colocados no mesmo veio rotativo. Comparativamente aos leitos percoladores, possuem menos problemas na sua operação, contudo são mais caros. A sua velocidade é cerca de 1-2 rpm e abrange cerca de 40 e 60% de efluente a tratar. Uma elevada rotação pode provocar a erosão do biofilme, e a demasiado baixa rotação pode não ser suficiente para o arejamento. Na superfície dos biodiscos, forma-se um biofilme e juntamente com a biomassa há o contato alternado entre a matéria orgânica do efluente e o oxigénio. O funcionamento deste processo depende da velocidade de rotação dos discos, tempo de retenção hidráulico, temperatura, submersão e área dos discos (Moura, 2012).

## Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais

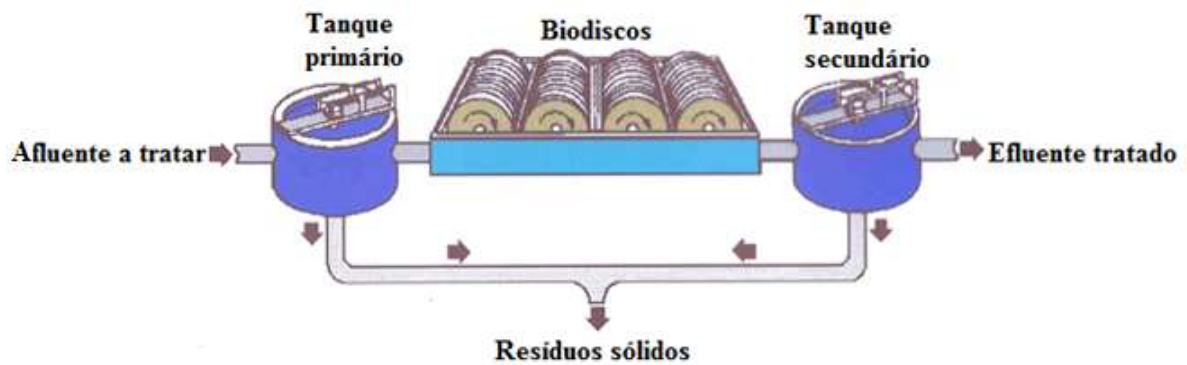


Figura 11-Esquema de processamento do tratamento de águas residuais através de biodiscos (Adaptado de FAO, 2014).

**2.4) Tratamento terciário:** Antes das águas tratadas serem lançadas aos rios ou oceanos passam por uma última etapa que tem como finalidade o controlo e desinfecção das águas residuais previamente tratadas, para a remoção de organismos patogénicos, nomeadamente bactérias e vírus, por um processo físico-químico. Além destes acontecimentos pode-se ainda fazer a remoção de poluentes específicos. A execução desta etapa é realizada numa lagoa de maturação, onde há a utilização de oxidantes/desinfetantes, tais como cloro (o mais usado devido ao baixo custo), ozono ou radiação ultravioleta. Também pode ser adicionado carvão para auxiliar a absorção de microrganismos que foram utilizados nos processos realizados previamente.



Figura 12- Desinfecção (ETARi, 2010).

### **3) Processos avançados de remoção**

Numa ETAR convencional, para que exista eficiência na remoção dos poluentes, estes são submetidos a processos físicos, químicos e biológicos ao longo de várias etapas. Contudo muitas vezes os processos usuais não são eficazes e outros sistemas foram desenvolvidos ou estão em fase de ensaio.

Os mecanismos mais avançados para a remoção de fármacos das águas residuais são a oxidação química (inclui a ozonação e oxidação catalítica), a radiação ultravioleta (UV), a filtração por membranas, os reatores de membranas, e a adsorção em carvão ativado, entre outros (Verlicchi *et al.*, 2012). Contudo em Portugal o uso destes métodos é pouco frequente devido aos elevados custos, sendo no entanto, obrigatória a sua realização quando a libertação de águas residuais ocorre em zonas sensíveis, definidas pelo Decreto-Lei n.º 152/97, de 19 de Junho, alterado pelo Decreto-Lei n.º 172/2001, de 26 de Maio e revisto posteriormente pelo Decreto-Lei n.º 149/2004, de 22 de Junho.

Vários estudos apontam para o sucesso destes processos avançados na eliminação de compostos medicamentosos nas águas residuais, contudo não são muito utilizados pois têm elevados custos económicos, não são fáceis de implementar nas ETAR e, posteriormente, podem gerar resíduos secundários tóxicos (Fent *et al.*, 2006). No que diz respeito a estes processos de remoção de fármacos, os mais utilizados são, usualmente a desinfecção com recurso à oxidação por via química ou utilização da radiação UV, adsorção com carvão ativado ou recurso a reatores de membranas (MBR) (Fatta-Kassinos *et al.*, 2011).

Para combater as dificuldades mencionadas, realizam-se estudos para descobrir novos processos de tratamento das águas residuais com recurso a tecnologias que utilizem materiais baratos, que não implique uma difícil manutenção e seja facilmente operacional. Nesse sentido, a tecnologia em destaque nos últimos tempos tem sido os leitos construídos de macrófitas (LCM) ou as zonas húmidas artificiais (ZHA), capazes de remover alguns fármacos, nomeadamente o ácido clofbrico, o ibuprofeno e a carbamazepina (Dordio *et al.*, 2010).

## Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais

### 3.1) Biorreatores de membrana

O sistema MBR é uma combinação do tratamento biológico com a ultrafiltração proporcionada pelas membranas submersas, sendo assim um processo único. As membranas microporosas são colocadas no tanque de arejamento, provocando a separação dos sólidos poluentes. Comparativamente ao processo das CAS, este evita a decantação secundária das lamas.

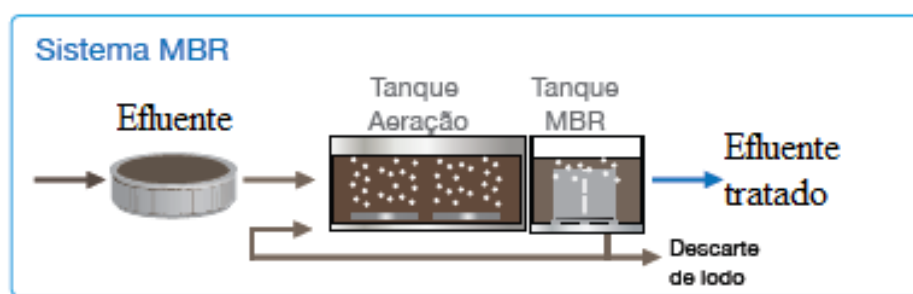


Figura 13- Esquema de um sistema MBR (Adaptado a partir de AgE, 2015).

Este processo tem como principais vantagens, a obtenção de um afluente com elevada qualidade, diminui o uso de microrganismos, garante maior estabilidade e segurança, é facilmente operacional, é economizador de energia e tem a capacidade para eliminar elevadas concentrações de sólidos (comparativamente às CAS) (Metcalf e Eddy, 2003; AgE, 2015) .

### 3.2) Carvão ativado

O carvão ativado é um material poroso com elevado poder adsorvente e é usado na filtração, desinfecção e purificação dos efluentes. Existem dois tipos de carvão ativado: em pó (CAP) e granulado (CAG), diferenciando-se apenas no tamanho das partículas que vão separar, sendo umas inferiores a 0,149 mm, e outras a 0,200 mm, respetivamente. O efluente a tratar ao passar através do material poroso permite que os resíduos fiquem adsorvidos nos poros dos grânulos (NaturalTec, 2010).

## Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais

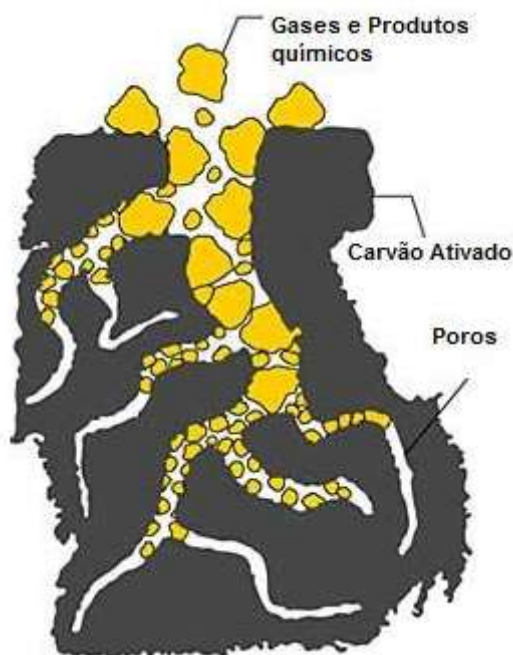


Figura 14- Esquema do carvão ativado (Adaptado a partir de NaturalTec, 2010).

É um processo barato e eficaz quando a concentração residual da água a tratar tem baixa concentração de matéria orgânica, contudo essa eficácia depende da dose de carvão ativado presente no sistema e do tempo de contato (Snyder *et al.*, 2007).

Em 2006 foi realizado um estudo utilizando este material na remoção de efluentes contendo 10 compostos farmacêuticos (ácido clofibrico, gemfibrozil, ibuprofeno, fenoprofeno, cetofeno, naproxeno, diclofenac, indometacina, propifenazona e carbamazepina), durante 65 dias. Segundo esta experiência, a maior parte da remoção ocorre nos primeiros 5 dias, diminuindo ao longo dos restantes dias, permitindo concluir que cerca de 70% a 80% dos fármacos em análise foram removidos do efluente em estudo (exceção para a carbamazepina e propifenazona, que não seguiram a mesma tendência) (Kagawa, 2006).

## Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais

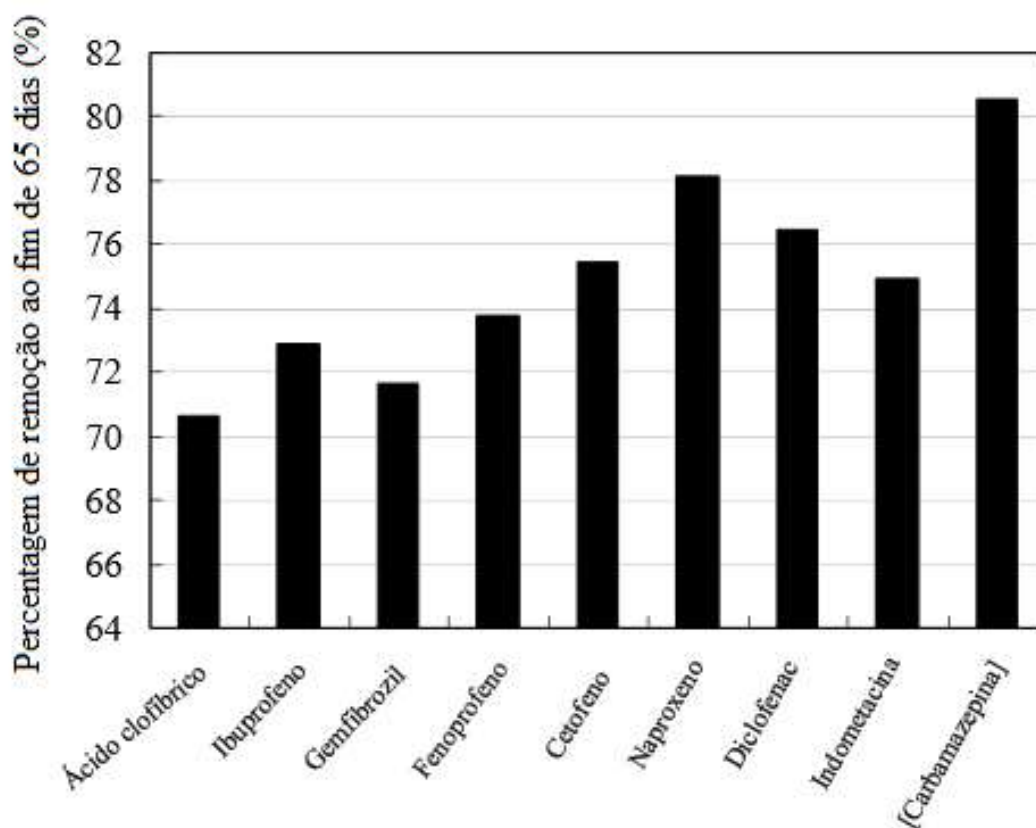


Figura 15- Dados concluídos do estudo realizado com recurso ao carvão ativado (Adaptado a partir de Kagawa, 2006).

### 3.3) Leitos construídos de macrófitas ou zonas húmidas artificiais

Teve origem na década de 50 na Alemanha e são sistemas concebidos para remover ou reduzir a poluição que provém de efluentes domésticos, agrícolas e industriais. Consiste num tratamento que visa juntar processos químicos, físicos e biológicos (Vymazal, 2011).

Um LCM necessita de 3 componentes essenciais (Miranda, 2014):

- Matriz de suporte: realiza a filtração, trocas iónicas, depende da área de superfície;

## **Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais**

- b) Plantas: realizam a degradação e/ou remoção dos poluentes através de absorção, volatilização, metabolização, entre outros processos;
- c) Macrófitas: a população microbiana depende de condições atmosféricas, da área de terro, a altura do leito, etc.. As plantas mais utilizadas para remover poluentes emergentes como é o caso dos fármacos são *Phragmites australis* e *Thypha spp.*

Deste modo, os LCM procedem à impermeabilização do sistema escolhendo uma matriz de suporte que permita o desenvolvimento de biofilmes e garanta permeabilização do afluente. Escolhe-se o tipo de vegetação e macrófitas atendendo ao tipo e grau de tratamento que se tem como objetivo.

Tem existido grande interesse neste sistema de tratamento pois é uma opção ecológica que permite conservar recursos e proteger o ambiente, contrariamente aos processos mecânicos, que consomem maiores taxas de energia e produtos químicos e, por isso, têm sido construídos em muitos locais do mundo, inclusive Portugal com cerca de 176 LCM (Kadlec e Wallace, 2008). Comparativamente aos tratamentos convencionais das ETAR, este sistema possui algumas vantagens, sendo elas (Vymazal, 2011):

- a) Recurso a processos naturais;
- b) Baixo custo de construção, operação e manutenção;
- c) Gera aumento da biodiversidade;
- d) Baixo consumo de energia;
- e) Processo com estabilidade; e
- f) Não necessita de recorrer a produtos químicos.

Sem exceção, e como qualquer sistema, este também apresenta as suas desvantagens, sendo elas (Vymazal, 2011):

- a) Maior área de implantação;
- b) Influência sazonal; e
- c) Elevado tempo de maturação dos sistemas.

Este tipo de sistema classifica-se consoante alguns critérios, desde o tipo de efluente a tratar, ao tipo de planta utilizada no leito, tipo de substrato, etc. (Kadlec e Wallace,

## Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais

2008). De um modo geral, eles são caracterizados consoante o tipo de plantas presente, podendo ser estruturas flutuantes, submersas e emergentes (figura 16).

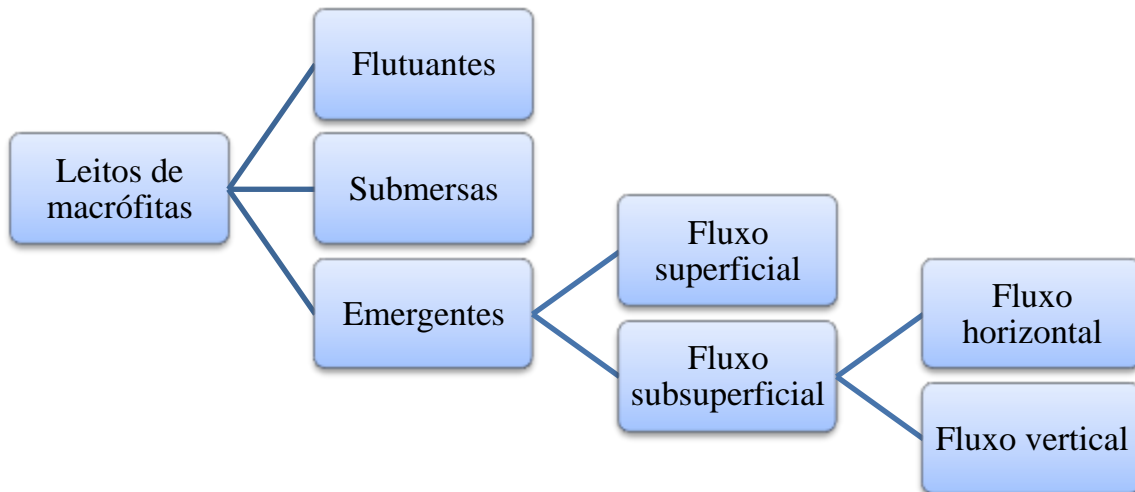


Figura 16- Classificação dos leitos de macrófitas (Adaptado de Seco *et al.*, 2008).

Quanto ao tipo de escoamento, dividem-se em dois grupos (no caso das plantas emergentes): fluxo superficial e fluxo subsuperficial (Obarska-Pempkowiak *et al.*, 2015), optando por um fluxo horizontal, vertical, ou híbrido (se existirem os dois no mesmo sistema) no que diz respeito à direção do escoamento (Seco *et al.*, 2008).

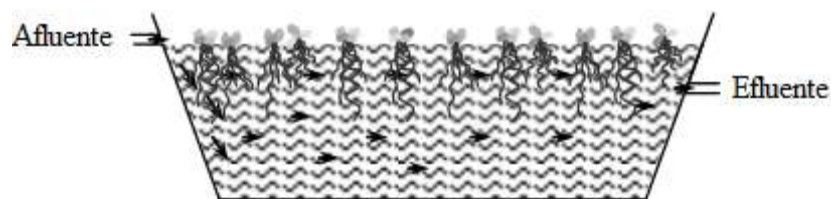


Figura 17- Sistema de fluxo superficial com plantas flutuantes (Adaptado de Dordio *et al.*, 2008).

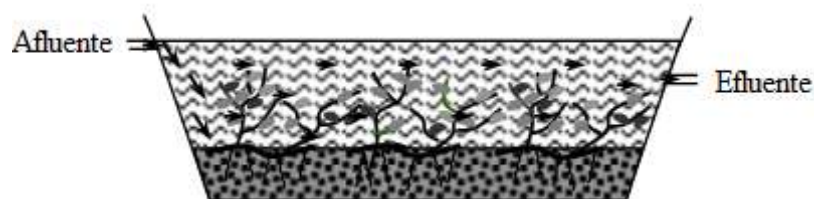


Figura 18- Sistemas de fluxo superficial com plantas fixas submersas (Adaptado de Dordio *et al.*, 2008).

## Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais

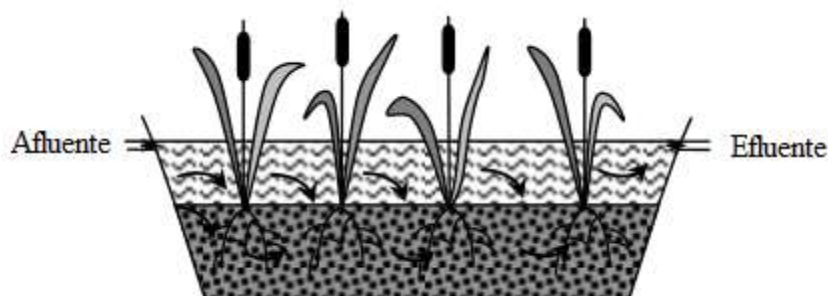


Figura 19- Sistemas de fluxo superficial com plantas fixas emergentes (Adaptado a partir de Dordio *et al.*, 2008).

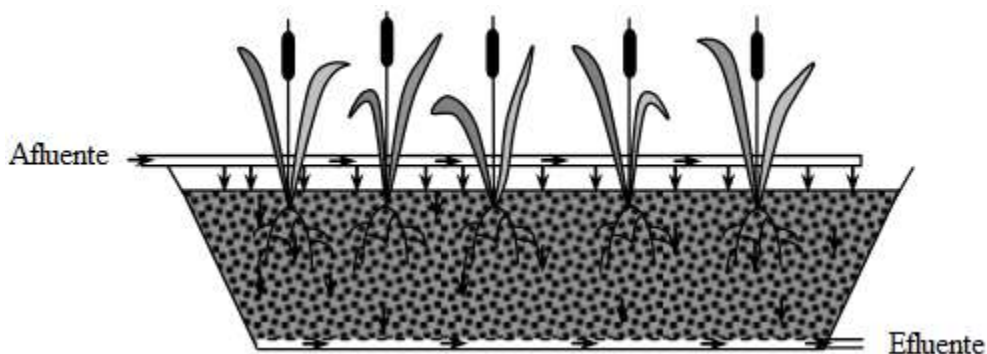


Figura 20- Sistemas de fluxo subsuperficial vertical (Adaptado a partir de Dordio *et al.*, 2008).

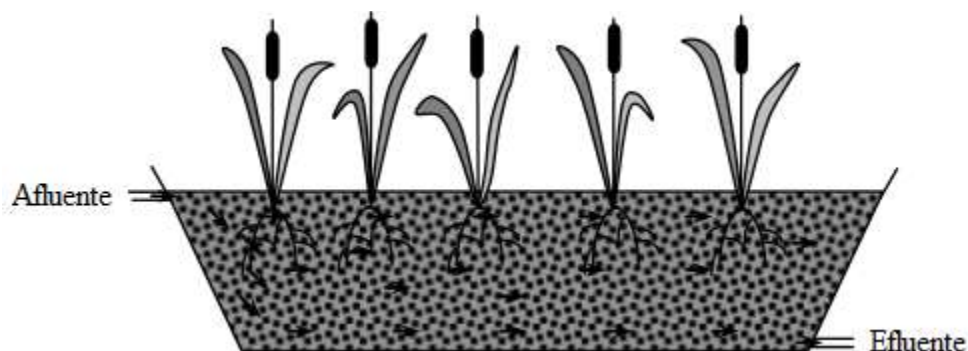


Figura 21- Sistema de fluxo subsuperficial horizontal (Adaptado a partir de Dordio *et al.*, 2008).

Os leitos de macrófitas de escoamento superficial (LM-ES) (figuras 17, 18 e 19) têm à exposição a água que aflui, sendo este sistema suscetível para a biodiversidade de diferentes organismos, podendo causar perigo à saúde pública (Kadlec e Wallace, 2008).

Os leitos de macrófitas de escoamento subsuperficial (LM-ESS) (figuras 20 e 21) o afluente encontra-se abaixo da superfície do leito, atravessando zonas com raízes e rizomas das plantas lá cultivadas. Estas estão adaptadas a viver em locais com elevadas concentrações orgânicas, sendo que a fotossíntese é um processo importante para a degradação da carga orgânica (Seco *et al.*, 2008).

#### **4) Principais compostos medicamentosos presentes no ambiente e eficácia de remoção nas ETAR**

Para que existam dados específicos acerca de determinados compostos no ambiente são necessários métodos analíticos com elevada sensibilidade, precisão e seletividade, de modo a se detetarem substâncias complexas e que rondem concentrações na ordem das partes por bilhão e/ou trilião (ppb e/ou ppt) (Wilga *et al.*, 2008) no compartimento aquático.

Atualmente, as práticas mais utilizadas são a espectroscopia de massa e as técnicas cromatográficas, como a cromatografia gasosa e a cromatografia líquida de alta-eficiência (Barnes *et al.*, 2008).

##### **4.1 Anti-inflamatórios não esteroides**

Começando pelo grupo mais consumido, os AINE são facilmente detetáveis no meio ambiente. Como exemplos nesta categoria destacam-se o ácido acetilsalicílico (comumente reconhecida como Aspirina<sup>®</sup>, A-A-S<sup>®</sup> ou ASP<sup>®</sup>), diclofenac (composto principal do Voltaren<sup>®</sup>), ibuprofeno (substância presente no Brufen<sup>®</sup>) e o naproxeno, sendo estes os resíduos encontrados com maior frequência em efluentes de ETAR, tendo sido valores na ordem dos ng/l (Cleuvers, 2004); (Ratola *et al.*, 2012). O ácido acetilsalicílico é o composto que está em 4º lugar nas 100 substâncias ativas com mais embalagens no SNS. É também o princípio ativo do Tromalyt<sup>®</sup>, fármaco este, que lidera os 100 fármacos com maior número de embalagens no SNS, sendo sobretudo utilizado como anticoagulante e antitrombótico, embora também como anti-inflamatório (dependendo apenas nas concentrações em que esteja presente) (Infarmed, 2013).

## Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais

Tabela 2- Concentração de anti-inflamatórios não esteroides em efluentes de ETAR (ng/l) (Adaptado de Ratola *et al.*, 2012; Santos *et al.*, 2013).

Analito	Efluentes de ETAR (ng/l)	Referências
Diclofenac	24,6 – 83,1	(Santos <i>et al.</i> , 2013)
Ibuprofeno	Não detetável - 369	(Santos <i>et al.</i> , 2013)
Naproxeno	37 - 166	(Ratola <i>et al.</i> , 2012)

A estrutura molecular do diclofenac encontra-se esquematizada na figura 22 e é utilizado no tratamento da artrite reumatoide, osteoartrose ou lesões agudas (redução da dor) e atua ao nível da inibição da ciclooxigenase-2 (COX-2), responsável na síntese de prostaglandinas (PGs) resultando numa ação anti-inflamatória (Rang *et al.*, 2003). Segundo dados estatísticos, este composto ocupava a 25ª posição no que diz respeito às 100 substâncias ativas com maior número de embalagens no Sistema Nacional de Saúde (SNS) correspondendo a 1 114 155 de embalagens (Infarmed, 2013). Estes valores foram, outrora, mais alarmantes, quando, durante 3 anos consecutivos (2003, 2004 e 2005), tinham sido dispensadas cerca de 2 000 000 de embalagens, pelo que foram há data, a 4ª substância ativa mais vendida em Portugal (Infarmed, 2003). Possui um tempo de semivida de 2 horas e pouca ou nenhuma dose de composto sob a forma inalterada é eliminada através da urina. Cerca de 65% do composto original é eliminado na urina e 35% através da bÍlis como conjugados do diclofenac, ou seja, metabolitos (DrugBank, 2015)

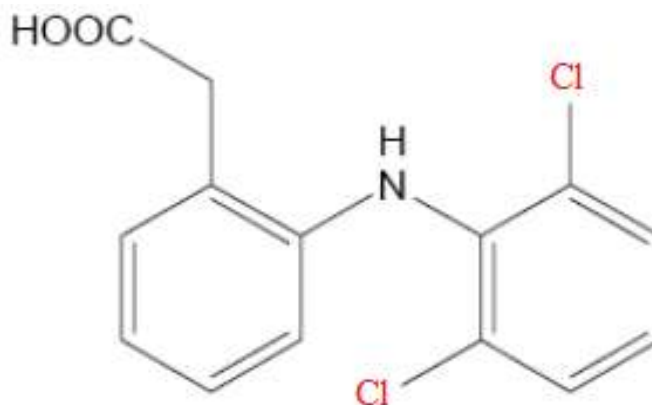


Figura 22- Estrutura química de diclofenac (Adaptado de (Jiskra, 2008).

## Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais

De acordo com (Benz *et al.*, 2005), a eficácia de remoção deste composto varia muito função do tipo de ETAR e do local em estudo. Por exemplo, na tabela abaixo está demonstrada a sua eficácia de remoção antes e após ter sido sujeito ao tratamento primário e secundário numa ETAR e calculada segundo a seguinte fórmula:

$$\text{Eficácia de remoção (\%)} = \frac{(m_{\text{inf}} - m_{\text{eff}})}{m_{\text{inf}}} \times 100$$

Tabela 3- Concentrações e taxas de remoção de diclofenac em amostras de afluentes e efluentes numa ETAR após tratamento primário e secundário (Santos *et al.*, 2013).

<b>Analito</b>	<b>Concentração de afluente (ng/l)</b>	<b>Concentração de efluente (ng/l)</b>	<b>Taxa de remoção (%)</b>
Diclofenac	Não detetável – 269	24,6 – 83,1	13 - 95

Um estudo realizado no passado em que foram analisadas as concentrações de diferentes categorias de fármacos em amostras de água antes e depois do seu tratamento. Concluiu que apenas a purificação ou técnicas de remoção como a ozonação ou membranas de filtração são capazes de remover compostos com atividade farmacêutica da água consumível (tratadas nas Estações de Tratamento de Águas – ETA). (Heberer, 2002).

Com o avançar dos anos, foram sendo realizados mais estudos concluindo-se novos resultados, como se pode interpretar da tabela seguinte:

## Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais

Tabela 4- Concentrações e taxas de remoção aquando da entrada e saída de água nas ETAR (Adaptado de Roque, 2009).

Analito	Concentração de afluente (µg/l)	Concentração de efluente (µg/l)	Sistema de tratamento	Taxa de remoção (%)	Pesquisa bibliográfica
<b>Diclofenac</b>	2,8	1,9	Bioreactor de membrana	23 - 30	(Quintana <i>et al.</i> , 2005)
	0,5 – 1,9	0,4 – 1,9	Lamas ativadas e tratamento químico com FeCl <sub>3</sub>	0,0	(Tauxe-Wuersch <i>et al.</i> , 2005)
	0,3	0,2	Tratamento químico para remoção de fósforo e lamas ativadas	9 – 60	(Lindqvist <i>et al.</i> , 2005)
	1,9	0,3	Leito percolador e lamas ativadas	71	(Roberts e Thomas, 2006)

O processo que obteve maior eficácia de remoção de resíduos de diclofenac na água, com uma taxa de 71% de sucesso, utilizou como sistema de tratamento as lamas ativadas e o leito percolador.

Em 2005 através do processo Foto-Fenton, conseguiu-se a remoção total de diclofenac do afluente num tratamento que durou cerca de 100 minutos. (Perez-Estrada *et al.*, 2005) Já em 2008, e utilizando processos avançados de oxidação, foi possível obter uma taxa de remoção na ordem dos 85% em apenas 30 minutos de tratamento (Hartmann *et al.*, 2008).

## Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais

A taxa de remoção do diclofenac nas ETAR, normalmente, varia entre os 0-80%, mas a maioria fica entre os 21-40%. (Zhang *et al.*, 2008). Contudo esta taxa de remoção pode ser maior ou até total quando se usam processos avançados de oxidação (Hartmann *et al.*, 2008).

### 4.2) Reguladores lipídicos (antidislipidémicos)

Relativamente aos reguladores lipídicos, estes são substâncias que atuam na regulação dos níveis de qualquer um dos tipos de lipoproteínas e triglicerídeos no sangue, tendo como objetivo reduzir a elevada quantidade de lípidos para valores considerados ideais, associados a um estilo de vida saudável (Rang *et al.*, 2003). Como exemplo de antidislipidémicos mais comuns, existem os fibratos e as estatinas (Sinvastatina). Segundo a última avaliação da estatística do medicamento disponível pelo Infarmed em 2013, a substância que está em 1º lugar na lista das 100 substâncias ativas com maior número de embalagens no SNS, é a sinvastatina com cerca de 3 708 850 embalagens no mercado (valor que aumentou nos últimos 10 anos, aproximadamente, 2,5 vezes) (Infarmed, 2013).

O ácido clofíbrico (figura 23) pertence à classe dos clofibratos e tem função antidislipidémica (reduz a fração lipoproteica rica em triglicerídeos) (Emblidge e Delorenzo, 2006).

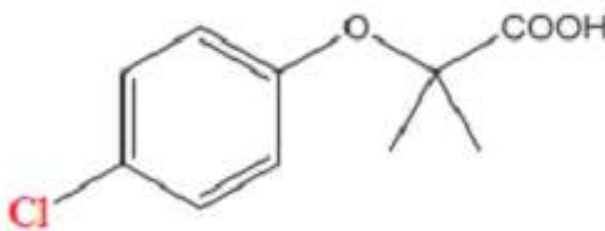


Figura 23- Estrutura química do ácido clofíbrico (Adaptado de (Ghauch *et al.*, 2010).

Este composto é excretado maioritariamente sob a forma de metabolitos e em baixas concentrações sob a forma inalterada (Winkler *et al.*, 2001). Em 1998, Ternes, verificou que este contaminante com atividade farmacêutica estava presente nos efluentes de ETAR em grandes quantidades (Ternes, 1998).

## Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais

Foi possível averiguar a presença de resíduos desta substância ativa nos afluentes e efluentes em ETAR de Lisboa, verificando-se uma incompleta remoção (Salgado *et al.*, 2007). Estas ETAR continham diferentes sistemas de tratamento, sendo elas constituídas por leitos percoladores e lamas ativadas, contudo as suas taxas de remoção eram pequenas, não superando os 29%.

Pode-se comparar dois sistemas de tratamentos distintos para a depuração deste composto: biorreatores de membrana sem pré-tratamento (CMBR) e membrana híbrida (HMBR) com as lamas ativadas convencionais (CAS). O tratamento utilizando as lamas ativadas e o HMBR ficou aquém das expectativas, tendo sido obtida uma taxa de remoção baixa, contudo, o CMBR demonstrou ter uma eficácia no tratamento do efluente. Este resultado pode ter sido conseguido devido ao valor de pH (mais alcalino comparativamente ao HMBR) (Kimura *et al.*, 2005). Sendo assim, obteve-se o gráfico seguinte:

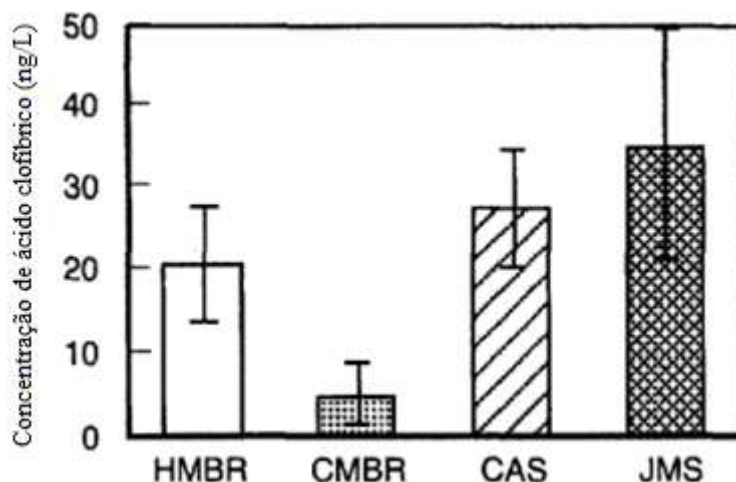


Figura 24- Taxa de remoção de ácido clofibríco por diferentes processos de tratamento: HMBR; CMBR; CAS e JMS (Adaptado de Kimura *et al.*, 2005).

## Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais

Outro processo que teve bom desempenho no tratamento do efluente foi o JMS (*Jet mixed separator*) (figura 25 e 26), este processo consiste numa série de placas porosas inseridas num canal perpendicular onde a água irá passar, criando jatos que se misturam suavemente com a água e origina floculação (Watanabe *et al.*, 1998).

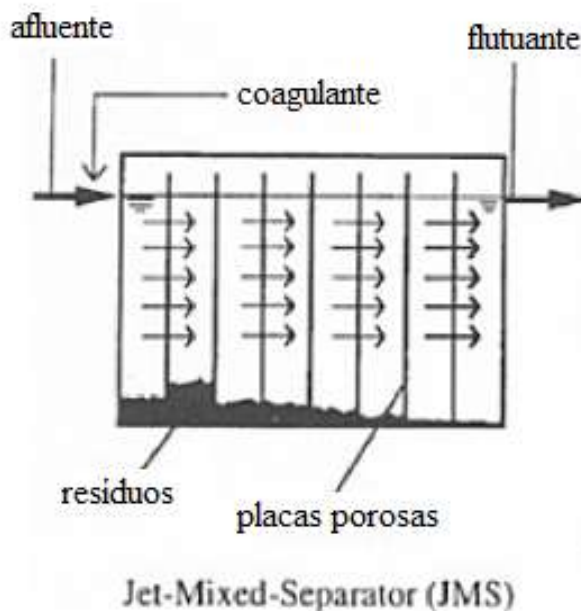


Figura 25- Esquema de funcionamento do JMS (Watanabe *et al.*, 1998).



Figura 26- Fotografia de uma instalação JMS (Fluidyne, 2015).

## Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais

### 4.3) Antibióticos

No que concerne à categoria dos antibióticos é um grupo a ter em atenção, pois, nos últimos anos, tem existido um aumento no seu uso (muitas das vezes abusivo e prolongado) criando resistências e diminuindo a sua eficácia terapêutica (Rodayan *et al.*, 2010). São a classe terapêutica mais encontrada no meio aquático devido à sua ação antibacteriana, pois conseguem escapar ao processo biológico das ETAR (Trovo *et al.*, 2009). O seu principal objetivo é matar ou inibir o metabolismo dos micro-organismos que causam infeções no organismo do hospedeiro (normalmente associadas a bactérias, mas também podem ter origem em fungos, protozoários ou helmintos), auxiliando o sistema imunológico no combate às infeções. Existem várias famílias de antibióticos (visto que este nome é atribuído de forma geral), distinguindo-se pelo grupo terapêutico e espectro de ação. Sendo assim, é de destacar o grupo das penicilinas, tetraciclina, cloranfenicol, e muitos outros (Frank e Tacconelli, 2012).

O sulfametoxazol é um composto que pertence ao grupo das sulfonamidas e quando combinado com o trimetopim (mais reconhecido como Bactrim<sup>®</sup>) é utilizado no tratamento de infeções urinárias e tem um tempo de semivida de 10 horas (DrugBank, 2015). É utilizado em veterinária, mais concretamente na aquacultura, para estimular o crescimento das espécies (Trovo *et al.*, 2009).

Tabela 5- Concentrações e taxas de remoção de sulfametoxazol em amostras de afluentes e efluentes (Adaptado de Rosal *et al.*, 2010; Ratola *et al.*, 2012).

Analito	Concentração de afluente (ng/l)	Concentração de efluente (ng/l)	Sistema de tratamento	Taxa de remoção (%)	Pesquisa bibliográfica
Sulfametoxazol	162-530	104-370	Ozonação	17,3	(Rosal <i>et al.</i> , 2010)
	79-216	20-162	Ozonação, Carbono ativado e Filtração por membranas	51,9	(Ratola <i>et al.</i> , 2012)

## **Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais**

Podemos verificar que os estudos efetuados para a remoção de sulfametoxazol das águas residuais consistiram num sistema de tratamentos de processos avançados tendo sido obtidos contudo resultados ligeiramente iguais aos sistemas de tratamento convencionais (a média da taxa de remoção através de CAS ronda os 58%) (Clara *et al.*, 2005). Sendo assim, estes processos não são utilizados em grande escala devido ao seu custo, difícil implantação e baixa eficácia (Fent *et al.*, 2006).

### **4.4) Antidepressivos e ansiolíticos**

No que diz respeito ao grupo terapêutico dos antidepressivos e ansiolíticos, são compostos que possuem mecanismos de ação distintos mas ambos atuam ao nível do sistema nervoso central (SNC). Os primeiros destinam-se ao tratamento de estados depressivos e podem ser divididos em quatro grupos segundo o seu mecanismo de ação (Psychiatrists, 2014):

- a) Inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS);
- b) Inibidores da recaptção de noradrenalina e serotonina (ISRNS);
- c) Inibidores de monoaminoxidase (IMAO);
- d) Grupo dos tricíclicos.

Segundo o INFARMED, esta é a 2ª classe terapêutica que mais encargos apresentam para o SNS (21,80%, apenas é superada pelos fármacos do aparelho cardiovascular que representam 26,20% dos encargos), sendo que a carbamazepina (antiepilético e anticonvulsivante conhecido no mercado como Tegretol®) ocupava, em 2013, a 82ª posição com cerca de 306 000 embalagens (cerca de 39 000 embalagens menos que em anos anteriores) (Infarmed, 2013).

Os ansiolíticos têm como objetivo a diminuição da ansiedade e exercer um efeito calmante nos indivíduos. O seu mecanismo de ação decorre da complexação de benzodiazepinas com recetores específicos, aquando da sua ligação potencializam a atividade do ácido gama-aminobutírico - GABA, que é o neurotransmissor inibitório mais importante do SNC (Rang *et al.*, 2003). Como exemplo de compostos

## Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais

benzodiazepínicos temos: lorazepam (Lorenin<sup>®</sup> - 7º lugar), alprazolam (Xanax<sup>®</sup> - 28º lugar), diazepam (encontrava-se na 29ª posição em 2013, sendo a marca no mercado conhecida como Valium<sup>®</sup>), bromazepam (Lexotan<sup>®</sup> - 16º lugar), zolpidem (14º lugar), etc. São, provavelmente, o grupo de compostos que estão em maior número nos 100 fármacos com maior número de embalagens no SNS (Infarmed, 2013).

A carbamazepina é o composto mais utilizado na terapêutica da epilepsia e da doença bipolar e, em alguns casos, na nevralgia do trigêmeo (Infarmed, 2010). Possui um tempo de semivida inicial entre as 25 e as 65 horas, decrescendo para 12 a 17 horas após as administrações seguintes (DrugBank, 2015). A sua metabolização ocorre no fígado e posterior excreção é realizada, principalmente, pela urina (72%) e 28% pelas fezes, sob a forma não conjugada (Borges *et al.*, 1999); (DrugBank, 2015).

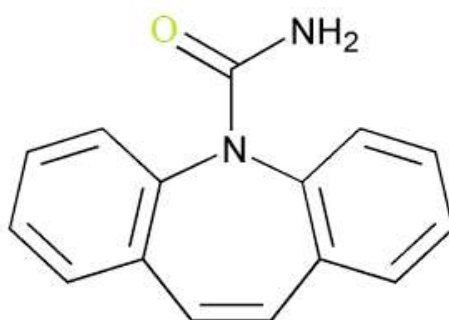


Figura 27- Estrutura química da carbamazepina (Adaptado de Hubner *et al.*, 2014).

Segundo estudos efetuados, este composto é bastante persistente e resistente à degradação no meio ambiente e a sua remoção das ETAR (através de CAS e reatores de membrana) é ineficaz ou inferior a 10% (Castiglioni *et al.*, 2006).

Em 2004 conseguiu-se obter experimentalmente uma remoção de cerca de 53% utilizando um CAS com elevado teor de óleos de silicone (Paxeus, 2004).

Noutros estudos realizados 2 anos depois, verificou-se uma taxa de remoção em cerca de 99% quando se decidiu estudar a remoção de carbamazepina com o tratamento através de carvão ativado. Este sucesso pode ser esclarecido pelo facto do elevado coeficiente de partição octanol-água permitindo o composto ficar adsorvido nas partículas de carvão ativado (Ternes e Joss, 2006).

## **Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais**

### **5) Conclusão**

Os fármacos são compostos utilizados em grande escala e de forma crescente, a nível global, atendendo aos avanços da indústria farmacêutica e dos cuidados de saúde.

Neste Projeto de Pós-Graduação/Dissertação, os fármacos foram selecionados consoante o conhecimento dos dados do seu consumo no país nos últimos anos. Também foi abordado o funcionamento das ETAR convencionais e das que possuem mecanismos avançados de remoção de fármacos.

A maioria dos compostos farmacêuticos, após os processos ADME, pode ser quantificada na urina e fezes, seja sob a forma inicialmente ingerida (sem terem sofrido metabolismo), seja sob a forma de metabolitos (após interações com o organismo), sendo, normalmente, eliminados através da rede de saneamento básico para as ETAR.

As ETAR foram concebidas para a remoção de material orgânico dos afluentes a tratar e consequente desinfecção, apresentando-se deficientes (ineficazes) na remoção de compostos medicamentosos, promovendo assim, efeitos adversos nos organismos do compartimento aquático, comprovados através de vários estudos. Este facto vai depender do composto a eliminar, do coeficiente de partição-octanol-água, da altura do ano (relacionado com a temperatura), do tipo de instalação da ETAR, do tempo de retenção de lamas ativadas, entre outros.

Pode-se concluir que, de um modo geral, as tecnologias que apresentaram maior eficiência na remoção e rapidez de compostos farmacêuticos nos afluentes das ETAR em estudo, foram a ozonização, os processos avançados de oxidação (removendo cerca de 85% de AINE), a utilização de carvão ativado (eliminando 99% de fármacos antidepressivos e ansiolíticos) e os biorreatores de membrana, devendo ser, futuramente, objetos de integração nas ETAR convencionais (que apenas demonstraram eficácia equivalente à dos métodos avançados de remoção no tratamento de efluentes contaminados com antibióticos).

## **Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais**

Opondo-se a estes processos sofisticados e mais complexos, existem os LCM que estão instalados em Portugal, estando comprovada a sua eficácia no tratamento de poluentes emergentes, a menor custo, mas exigindo mais tempo.

Destaca-se o papel importante do farmacêutico na informação acerca da reciclagem em locais apropriados de fármacos fora de prazo ou não utilizados, contribuindo para um uso dos fármacos mais sustentável e amigo do ambiente.

## Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais

### 6) Bibliografia

AGE. (2015). Sistema MBR (Biorreatores a Membrana) [Em Linha]. Disponível em: <http://agetec.com.br/equipamentos/sistema-mbr-biorreatores-a-membrana/> [Consultado em 16 de Junho de 2015].

AL Aukidy, M., Verlicchi, P., Jelic, A., Petrovic, M. & Barcelo, D. (2012). Monitoring release of pharmaceutical compounds: occurrence and environmental risk assessment of two WWTP effluents and their receiving bodies in the Po Valley, Italy. *Sci Total Environ*, Vol. 438, pp. 15-25.

Alder, A. C., Schaffner, C., Majewsky, M., Klasmeier, J. & Fenner, K. (2010). Fate of beta-blocker human pharmaceuticals in surface water: comparison of measured and simulated concentrations in the Glatt Valley Watershed, Switzerland. *Water Res*, Vol. 44, pp. 936-48.

Barnes, K. K., Kolpin, D. W., Furlong, E. T., Zaugg, S. D., Meyer, M. T. & Barber, L. B. (2008). A national reconnaissance of pharmaceuticals and other organic wastewater contaminants in the United States--I) groundwater. *Sci Total Environ*, Vol. 402, pp. 192-200.

Bendz, D., Paxeus, N. A., Ginn, T. R. & Loge, F. J. (2005). Occurrence and fate of pharmaceutically active compounds in the environment, a case study: Hoje River in Sweden. *J Hazard Mater*, Vol. 122, pp. 195-204.

Berthod, L., Roberts, G. & Mills, G. A. (2014). A solid-phase extraction approach for the identification of pharmaceutical-sludge adsorption mechanisms. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, Vol. 4, pp. 117-124.

Berthod, L., Roberts, G., Whitley, D. C., Sharpe, A. & MILLS, G. A. (2014). A solid-phase extraction method for rapidly determining the adsorption coefficient of pharmaceuticals in sewage sludge. *Water Res*, Vol. 67, pp. 292-8.

Bitton, G. (2011). *Wastewater Microbiology*, New Jersey, John Wiley & Sons.

## Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais

Borges, A., Abrantes, J. B., Penha, J. M., Parada, P. P., Teixeira, M. T. & Pinto, T. M. (1999). Carbamazepine [Em Linha]. Disponível em: <http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/pim100.htm> [Consultado em 17 de Fevereiro de 2015].

Carballa, M., Manterola, G., Larrea, L., Ternes, T., Omil, F. & Lema, J. M. (2007). Influence of ozone pre-treatment on sludge anaerobic digestion: removal of pharmaceutical and personal care products. *Chemosphere*, Vol. 67, pp. 1444-52.

Castiglioni, S., Bagnati, R., Fanelli, R., Pomati, F., Calamari, D. & Zuccato, E. (2006). Removal of pharmaceuticals in sewage treatment plants in Italy. *Environ Sci Technol*, Vol. 40, pp. 357-63.

CHRISTEN, V., HICKMANN, S., RECHENBERG, B. & FENT, K. (2010). Highly active human pharmaceuticals in aquatic systems: A concept for their identification based on their mode of action. *Aquat Toxicol*, Vol. 96, pp. 167-81.

Cirja, M., Ivashechkin, P., Schaffer, A. & Corvini, P. F. (2008). Factors affecting the removal of organic micropollutants from wastewater in conventional treatment plants (CTP) and membrane bioreactors (MBR). *Environmental Science and Bio/Technology*, Vol. 7, pp. 61-78.

Clara, M., Strenn, B., Gans, O., Martinez, E., Kreuzinger, N. & KROISS, H. (2005). Removal of selected pharmaceuticals, fragrances and endocrine disrupting compounds in a membrane bioreactor and conventional wastewater treatment plants. *Water Res*, Vol. 39, pp. 4797-807.

Cleuvers, M. (2004). Mixture toxicity of the anti-inflammatory drugs diclofenac, ibuprofen, naproxen, and acetylsalicylic acid. *Ecotoxicol Environ Saf*, Vol. 59, pp. 309-15.

D'azevedo, R. T. (2009). Tecnologias de Tratamento de Águas Residuais Urbanas [Em Linha]. Disponível em: <http://naturaLink.sapo.pt/Natureza-e-Ambiente/Gestao-Ambiental/content/Tecnologias-de-Tratamento-de-aguas-Residuais-Urbanas?viewall=true&print=true> [Consultado em 05 de Dezembro de 2014].

## **Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais**

Dordio, A., Carvalho, A. J., Teixeira, D. M., Dias, C. B. & Pinto, A. P. (2010). Removal of pharmaceuticals in microcosm constructed wetlands using *Typha* spp. and LECA. *Bioresour Technol*, Vol. 101, pp. 886-92.

Dordio, A., Carvalho, A. J. P. & Pinto, A. P. 2008. Wetlands: Water living filters?

DRUGBANK. (2015). Open Data Drug & Drug Target Database [**Em Linha**]. **Disponível em:** <http://www.drugbank.ca/drugs/> [**Consultado em** 06 de Maio de 2015].

Emblidge, J. P. & Delorenzo, M. E. (2006). Preliminary risk assessment of the lipid-regulating pharmaceutical clofibric acid, for three estuarine species. *Environ Res*, Vol. 100, pp. 216-26.

EPA (1979). *Chemical Aids Manual For Wastewater Treatment Facilities*, Washington DC.

ETAR. (2006). ETAR - Desde a sua construção à sua utilização [**Em Linha**]. **Disponível em:** <http://etar.blogs.sapo.pt/2674.html> [**Consultado em** 09 de Dezembro de 2014].

ETARI, E. (2010). Tratamento Preliminar [**Em Linha**]. **Disponível em:** <http://csgquiagua.webnode.pt/etar/tratamentos-de-aguas-residuais/tratamento-preliminar/> [**Consultado em** 05 de Novembro de 2014].

ETARI, E. (2010). Tratamento Primário [**Em Linha**]. **Disponível em:** <http://csgquiagua.webnode.pt/etar/tratamentos-de-aguas-residuais/tratamento-primario/> [**Consultado em** 05 de Novembro de 2014].

ETARI, E. (2010). Tratamento Secundário [**Em Linha**]. **Disponível em:** <http://csgquiagua.webnode.pt/etar/tratamentos-de-aguas-residuais/tratamento-secundario/> [**Consultado em** 05 de Novembro de 2014].

ETARI, E. (2010). Tratamento Terciário [**Em Linha**]. **Disponível em:** <http://csgquiagua.webnode.pt/etar/tratamentos-de-aguas-residuais/tratamento-terciario/> [**Consultado em** 05 de Novembro de 2014].

## **Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais**

ETARI, E. (2010). Tratamentos de Águas Residuais [Em Linha]. Disponível em: <http://csgquiagua.webnode.pt/etar/tratamentos-de-aguas-residuais/> [Consultado em 05 de Novembro de 2014].

FAO. (2014). 4. BIOLOGICAL TREATMENT [Em Linha]. Disponível em: <http://www.fao.org/docrep/003/v9922e/V9922E05.htm> [Consultado em 09 de Dezembro de 2014].

Fatta-Kassinos, D., Vasquez, M. I. & Kummerer, K. (2011). Transformation products of pharmaceuticals in surface waters and wastewater formed during photolysis and advanced oxidation processes - degradation, elucidation of byproducts and assessment of their biological potency. *Chemosphere*, Vol. 85, pp. 693-709.

Fent, K., Weston, A. A. & Caminada, D. (2006). Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquat Toxicol*, Vol. 76, pp. 122-59.

Fluidyne. (2015). Jet Mixing [Em Linha]. Disponível em: <http://www.fluidynecorp.com/aeration-mixing/jet-mixing.aspx> [Consultado em 06 de Maio de 2015].

Frank, U. & Tacconelli, E. (2012). Classification of the Antibiotics [Em Linha]. Disponível em: [http://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-642-18402-4\\_1](http://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-642-18402-4_1) [Consultado em 27 de Janeiro de 2015].

Ghauch, A., Abou Assi, H. & Tuqan, A. (2010). Investigating the mechanism of clofibric acid removal in Fe(0)/H<sub>2</sub>O systems. *J Hazard Mater*, Vol. 176, pp. 48-55.

Gracia-Lor, E., Sancho, J. V., Serrano, R. & Hernandez, F. (2012). Occurrence and removal of pharmaceuticals in wastewater treatment plants at the Spanish Mediterranean area of Valencia. *Chemosphere*, Vol. 87, pp. 453-62.

Hao, X., Wang, Q., Cao, Y. & Van Loosdrecht, M. C. (2010). Measuring the activities of higher organisms in activated sludge by means of mechanical shearing pretreatment and oxygen uptake rate. *Water Res*, Vol. 44, pp. 3993-4001.

## **Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais**

Hartmann, J., Bartels, P., Mau, U., Witter, M., Tumpling, W. V., Hofmann, J. & Nietzsche, E. (2008). Degradation of the drug diclofenac in water by sonolysis in presence of catalysts. *Chemosphere*, Vol. 70, pp. 453-61.

Heberer, T. (2002). Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data. *Toxicol Lett*, Vol. 131, pp. 5-17.

Hirsch, R., Ternes, T., Haberer, K. & Kratz, K. L. (1999). Occurrence of antibiotics in the aquatic environment. *Sci Total Environ*, Vol. 225, pp. 109-18.

Hubner, U., Seiwert, B., Reemtsma, T. & Jekel, M. (2014). Ozonation products of carbamazepine and their removal from secondary effluents by soil aquifer treatment--indications from column experiments. *Water Res*, Vol. 49, pp. 34-43.

INFARMED. (2003). Estatística do Medicamento [**Em Linha**]. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO\\_DO\\_MERCADO/OBSERVATORIO/ESTATISTICA\\_DO\\_MEDICAMENTO/ESTATISTICA\\_DO\\_MEDICAMENTO\\_ANTERIORES/estatistica\\_2003\\_0.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/ESTATISTICA_DO_MEDICAMENTO/ESTATISTICA_DO_MEDICAMENTO_ANTERIORES/estatistica_2003_0.pdf) [**Consultado em** 22 de Janeiro de 2015].

INFARMED. (2010). Carbamazepina Wynn [**Em Linha**]. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=30084&tipo\\_doc=fi](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=30084&tipo_doc=fi) [**Consultado em** 17 de Fevereiro de 2015].

INFARMED. (2013). Estatística do Medicamento [**Em Linha**]. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO\\_DO\\_MERCADO/OBSERVATORIO/ESTATISTICA\\_DO\\_MEDICAMENTO/Estat\\_Medic\\_2013.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/ESTATISTICA_DO_MEDICAMENTO/Estat_Medic_2013.pdf) [**Consultado em** 05 de Maio de 2015].

Jiskra, M. (2008). Fate of the pharmaceutical diclofenac in the aquatic environment. *Biogeochemistry and Pollutant Dynamics*, Vol. 21, pp. 1-16.

Kagawa, C. 2006. *The characteristics of pharmaceutical removal by the granular activated carbon adsorption*. Tokyo University of Technology.

## **Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais**

K'oreje K, O., Demeestere, K., DE Wispelaere, P., Vergeynst, L., Dewulf, J. & Van Langenhove, H. (2012). From multi-residue screening to target analysis of pharmaceuticals in water: development of a new approach based on magnetic sector mass spectrometry and application in the Nairobi River basin, Kenya. *Sci Total Environ*, Vol. 437, pp. 153-64.

Kadlec, R. H. & Wallace, S. (2008). *Treatment Wetlands, Second Edition*, CRC Press.

Kasprzyk-Hordern, B., Dinsdale, R. M. & 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 Res*, Vol. 43, pp. 363-80.

Kimura, K., Hara, H. & Watanabe, Y. (2005). Removal of pharmaceutical compounds by submerged membrane bioreactors (MBRs). *Membranes in Drinking and Industrial Water Production*, Vol. 178, pp. 135–140.

Lindqvist, N., Tuhkanen, T. & Kronberg, L. (2005). Occurrence of acidic pharmaceuticals in raw and treated sewages and in receiving waters. *Water Res*, Vol. 39, pp. 2219-28.

Metcalf & Eddy (2003). *Wastewater Engineering: Treatment and Reuse*, New York, McGraw-Hill.

Miranda, S. I. M. 2014. *Remoção de Fármacos de Águas Contaminadas. Avaliação de vários Substratos*. Departamento de Ciências e Engenharia do Ambiente, Universidade de Évora.

Morley, N. J. (2009). Environmental risk and toxicology of human and veterinary waste pharmaceutical exposure to wild aquatic host-parasite relationships. *Environ Toxicol Pharmacol*, Vol. 27, pp. 161-75.

## Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais

Moura, I. N. D. S. C. D. 2012. *Opções de tratamento de águas residuais por sistemas clássicos de lamas activadas numa perspectiva de minimização de recursos aplicados*. Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa.

Obarska-Pempkowiak, H., Gajewska, M., Wojciechowska, E. & Pempkowiak, J. (2015). *Treatment Wetlands for Environmental Pollution Control*.

Paxeus, N. (2004). Removal of selected non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), gemfibrozil, carbamazepine, beta-blockers, trimethoprim and triclosan in conventional wastewater treatment plants in five EU countries and their discharge to the aquatic environment. *Water Sci Technol*, Vol. 50, pp. 253-60.

Pereira, A. M., Silva, L. J., Meisel, L. M., Lino, C. M. & Pena, A. (2014). Environmental impact of pharmaceuticals from Portuguese wastewaters: geographical and seasonal occurrence, removal and risk assessment. *Environ Res*, Vol. 136C, pp. 108-119.

Perez-Estrada, L. A., Malato, S., Gernjak, W., Aguera, A., Thurman, E. M., Ferrer, I. & Fernandez-Alba, A. R. (2005). Photo-fenton degradation of diclofenac: identification of main intermediates and degradation pathway. *Environ Sci Technol*, Vol. 39, pp. 8300-6.

Proença, P., Moura, A. P. D. & Azeiteiro, U. M. (2011). Resíduos de Medicamentos: Atitudes, Conhecimentos e Comportamentos Assumidos, *CAPTAR ciência e ambiente para todos*, Vol. 3, pp. 1-14.

Psychiatrists, R.-R. C. O. (2014). Antidepressants [**Em Linha**]. **Disponível em:** <http://www.rcpsych.ac.uk/mentalhealthinformation/mentalhealthproblems/depression/antidepressants.aspx> [**Consultado em** 17 de Fevereiro de 2015].

Quintana, J. B., Weiss, S. & 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 Res*, Vol. 39, pp. 2654-64.

## **Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais**

Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M. & Moore, P. K. (2003). *Farmacologia*, Lusodidacta.

Ratola, N., Cincinelli, A., Alves, A. & Katsoyiannis, A. (2012). Occurrence of organic microcontaminants in the wastewater treatment process. A mini review. *J Hazard Mater*, Vol. 239-240, pp. 1-18.

Roberts, P. H. & Thomas, K. V. (2006). The occurrence of selected pharmaceuticals in wastewater effluent and surface waters of the lower Tyne catchment. *Sci Total Environ*, Vol. 356, pp. 143-53.

Rodayan, A., Roy, R. & Yargeau, V. (2010). Oxidation products of sulfamethoxazole in ozonated secondary effluent. *J Hazard Mater*, Vol. 177, pp. 237-43.

Rosal, R., Rodriguez, A., Perdigon-Melon, J. A., Petre, A., Garcia-Calvo, E., Gomez, M. J., Aguera, A. & Fernandez-Alba, A. R. (2010). Occurrence of emerging pollutants in urban wastewater and their removal through biological treatment followed by ozonation. *Water Res*, Vol. 44, pp. 578-88.

Salgado, R., Oehmen, A., Carvalho, G., Noronha, J., Oliveira, R. & REIS, M. 2007. *Occurrence and Fate of Pharmaceutical Active Compounds, Musks and Steroids in Waste Water Treatment Plants in Lisbon, Portugal*. Poster, Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa, Escola Superior de Tecnologia do Instituto Politécnico de Setúbal.

Santo, L. A. T. D. E. 2008. *Sistemas Simplificados de Saneamento de Águas Residuais*. Instituto Superior Técnico, Universidade Técnica de Lisboa.

Santos, L. H., Gros, M., Rodriguez-Mozaz, S., Delerue-Matos, C., Pena, A., Barcelo, D. & Montenegro, M. C. (2013). Contribution of hospital effluents to the load of pharmaceuticals in urban wastewaters: identification of ecologically relevant pharmaceuticals. *Sci Total Environ*, Vol. 461-462, pp. 302-16.

## **Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais**

Sarmah, A. K., Meyer, M. T. & Boxall, A. B. (2006). A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment. *Chemosphere*, Vol. 65, pp. 725-59.

Seco, T. C., Duarte, A. L. S., Peres, J. A. & Bentes, I. (2008). Avaliação do Desempenho de Sistemas de Leitões de Macrófitas no Tratamento de Águas Residuais Domésticas. *Revista Engenharia Civil*, Vol.

Seifrtova, M., Pena, A., Lino, C. M. & Solich, P. (2008). Determination of fluoroquinolone antibiotics in hospital and municipal wastewaters in Coimbra by liquid chromatography with a monolithic column and fluorescence detection. *Anal Bioanal Chem*, Vol. 391, pp. 799-805.

Sires, I., Arias, C., Cabot, P. L., Centellas, F., Garrido, J. A., Rodriguez, R. M. & Brillas, E. (2007). Degradation of clofibric acid in acidic aqueous medium by electro-Fenton and photoelectro-Fenton. *Chemosphere*, Vol. 66, pp. 1660-9.

Snyder, S. A., Adham, S., Redding, A. M., Cannon, F. S., Decarolis, J., Oppenheimer, J., Wert, E. C. & Yoon, Y. (2007). Role of membranes and activated carbon in the removal of endocrine disruptors and pharmaceuticals *Desalination* Vol., pp. 156–181.

Stoddard, A. (2002). *Municipal wastewater treatment: evaluating improvements in national water quality*, New York, John Wiley and Sons.

Taxe-Wuersch, A., DE Alencastro, L. F., Grandjean, D. & Tarradellas, J. (2005). Occurrence of several acidic drugs in sewage treatment plants in Switzerland and risk assessment. *Water Res*, Vol. 39, pp. 1761-72.

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

Ternes, T. A., Bonerz, M., Herrmann, N., Löffler, D., Keller, E., Lacida, B. B. & Alder, A. C. (2005). Determination of pharmaceuticals, iodinated contrast media and musk fragrances in sludge by LC/tandem MS and GC/MS. *J Chromatogr A*, Vol. 1067, pp. 213-23.

## Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais

Ternes, T. A. & Joss, A. (2006). *Human Pharmaceuticals, Hormones and Fragrances: The challenge of micropollutants in urban water management*, Londres, Reino Unido., IWA Publishing.

Tinsley, I. J. (2004). *Chemical Concepts in Pollutant Behavior*, Wiley-Interscience.

Trovo, A. G., Nogueira, R. F., Aguera, A., Fernandez-Alba, A. R., Sirtori, C. & Malato, S. (2009). Degradation of sulfamethoxazole in water by solar photo-Fenton. Chemical and toxicological evaluation. *Water Res*, Vol. 43, pp. 3922-31.

UNEP. (2009). Newsletter and Technical Publications <International Source Book On Environmentally Sound Technologies for Wastewater and Stormwater Management> [Em **Linha**]. **Disponível em:** <http://www.unep.or.jp/ietc/publications/techpublications/techpub-15/2-4/4-2-2.asp> [Consultado em 09 de Dezembro de 2014].

Uruse, T. & Kikuta, T. (2005). Separate estimation of adsorption and degradation of pharmaceutical substances and estrogens in the activated sludge process. *Water Res*, Vol. 39, pp. 1289-300.

Verlicchi, P., Al Aukidy, M. & Zambello, E. (2012). Occurrence of pharmaceutical compounds in urban wastewater: removal, mass load and environmental risk after a secondary treatment--a review. *Sci Total Environ*, Vol. 429, pp. 123-55.

Vesilind, P. A. (2003). *Wastewater Treatment Plant Design*, Water Environment Federation and IWA Publishing.

Vieno, N., Tuhkanen, T. & Kronberg, L. (2007). Elimination of pharmaceuticals in sewage treatment plants in Finland. *Water Res*, Vol. 41, pp. 1001-12.

Vymazal, J. (2011). Constructed wetlands for wastewater treatment: five decades of experience. *Environ Sci Technol*, Vol. 45, pp. 61-9.

Watanabe, Y., Kasahara, S. & Iwasaki, Y. (1998). Enhanced flocculation/sedimentation process by a jet mixed separator. *Water Sci and Technol*, Vol. 37, pp. 55-67.

## **Métodos de eliminação de fármacos e seus metabolitos ao nível das Estações de Tratamento de Águas residuais**

Wilga, J., Kot-Wasik, A. & Namiesnik, J. (2008). Studies of human and veterinary drugs' fate in environmental solid samples--analytical problems. *J Chromatogr Sci*, Vol. 46, pp. 601-8.

Winkler, M., Lawrence, J. R. & Neu, T. R. (2001). Selective degradation of ibuprofen and clofibric acid in two model river biofilm systems. *Water Res*, Vol. 35, pp. 3197-205.

Zhang, Y., Geissen, S. U. & Gal, C. (2008). Carbamazepine and diclofenac: removal in wastewater treatment plants and occurrence in water bodies. *Chemosphere*, Vol. 73, pp. 1151-61.