

**DIOGO MARIA DE MENEZES VILHENA PEREIRA
DIAS**

**CONTAMINAÇÃO DO MEIO AMBIENTE COM
MEDICAMENTOS – CONSEQUÊNCIAS
AMBIENTAIS E NA TERAPÊUTICA**

Orientador: Prof. Doutor Amílcar Roberto

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
Escola de Ciências e Tecnologias de Saúde**

**Lisboa
2019**

**DIOGO MARIA DE MENEZES VILHENA PEREIRA
DIAS**

**CONTAMINAÇÃO DO MEIO AMBIENTE COM
MEDICAMENTOS – CONSEQUÊNCIAS
AMBIENTAIS E NA TERAPÊUTICA**

Dissertação defendida em provas públicas na
Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias no
dia 05/06/2019, perante o júri, nomeado pelo Despacho de
Nomeação n.º 113/2019, de 18 de Abril, com a seguinte
composição:

Presidente:

Prof. Doutor Luís Monteiro Rodrigues

Arguente:

Prof^a. Doutora Lúcia Palma

Vogais:

Prof^a. Ana Mirco (especialista ULHT)

Prof^a. Dulce Santos (especialista ULHT)

Orientador:

Prof. Doutor Amílcar Roberto

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
Escola de Ciências e Tecnologias de Saúde**

**Lisboa
2019**

When the Last Tree Is Cut Down, the
Last Fish Eaten, and the Last Stream Poisoned,
You Will Realize That You Cannot Eat Money

Alanis Obomsawin

Em memória do meu Avô Mário

Agradecimentos

Esta Dissertação conclui umas das etapas mais importantes da minha vida, tanto a nível académico, como pessoal e profissional, e não poderia deixar de agradecer às pessoas que me ajudaram e que acreditaram em mim ao longos destes anos.

Primeiramente, ao Excelentíssimo Professor Doutor Amílcar Roberto, por toda a sua ajuda, orientação, cooperação, e pelo tempo despendido.

Aos meus pais, especialmente á minha mãe, por tudo o que fez por mim, e por nunca ter deixado de acreditar em mim mesmo nos piores momentos, motivando-me constantemente para ser melhor.

À minha namorada, pela paciência e por todo o apoio que me tem dado ao longos destes anos.

Aos meus colegas, amigos e professores, que me acompanharam e apoiaram ao longo deste curso.

O meu sincero obrigado a todos os que fizeram parte desta jornada.

Resumo

O aumento exponencial do consumo de produtos farmacêuticos e de produtos de higiene e cuidado pessoal a nível mundial, começou a levantar questões relacionadas com o impacto que os resíduos destas substâncias podem ter no meio ambiente, e com as consequências que representam para os diferentes ecossistemas, e para a saúde humana e animal. Por outro lado, a sua correta gestão e eliminação, também se tornou numa questão bastante discutida, e de grande importância. Após uma revisão de diversos estudos realizados ao longo das últimas décadas, constatou-se que as principais fontes de contaminação ambiental são através do consumo humano, veterinário e hospitalar, e também das indústrias de produção destes produtos, observando-se que essa contaminação tem um impacto negativo nos ecossistemas aquáticos e terrestres, nas diferentes espécies e organismos que os constituem, e na saúde humana. Para além disso, apesar dos diferentes processos de eliminação e de degradação existentes, e das entidades e programas específicos desenvolvidos para garantir uma gestão adequada dos resíduos farmacêuticos, pode-se concluir que é necessário realizar esforços para tentar reduzir as emissões destes resíduos em todas as suas fontes, e estudos que examinem o impacto que a presença a longo prazo destes resíduos representa nos diferentes ecossistemas, e do efeitos tóxicos que têm para as diferentes espécies e para a saúde humana.

Palavras-chave: produtos farmacêuticos, contaminação ambiental; saúde humana e animal.

Abstract

The exponential growth of pharmaceuticals and personal care products consumption worldwide started to raise issues related to the impact that the waste of these substances may have on the environment and to the consequences they pose to the different ecosystems, and to human and animal health. On the other hand, the correct management and elimination of these substances has also become an issue of wide discussion, and of considerable importance. After a review of a variety of studies carried out in the last decades, it was possible to verify that the main sources of environmental contamination are through human, veterinary and hospital consumption, and from the industries that produce these products, observing that this contamination has a negative impact on aquatic and terrestrial ecosystems, on the different species and organisms that constitute them, and even on human health. In addition, in spite of the different processes of elimination and degradation, and of the specific entities and programs developed to ensure proper management of pharmaceutical waste, it can be concluded that further efforts are still needed to reduce emissions of this waste in all its sources, and studies that explore long-term impact of these residues on different ecosystems and the toxic effects they have on different species and on human health.

Keywords: pharmaceuticals, environmental contamination, human and animal health.

Abreviaturas, Siglas e Símbolos

AIM – Autorização da Introdução no Mercado

AINE – Anti-Inflamatórios Não Esteroides

APA – Agência Portuguesa do Ambiente

API – Active Pharmaceutical Ingredient

APIFARMA – Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica

ANF – Associação Nacional de Farmácias

CEIC – Comissão de Ética para a Investigação Clínica

DEET – N-N-Dietiltolamida

EFPIA – European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations

ERSAR – Entidade Reguladora dos Serviços de Águas e Resíduos

ETAR – Estação de Tratamento de Águas Residuais

GROQUIFAR – Associação de Grossistas de Produtos Químicos e Farmacêuticos

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

I&D – Investigação e Desenvolvimento

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

MUV – Medicamentos de Uso Veterinário

OMS – Organização Mundial de Saúde

PERH – Plano Estratégico dos Resíduos Hospitalares

PERSU – Plano Estratégico para os Resíduos Sólidos Urbanos

PHCP – Produtos de Higiene e Cuidado Pessoal

POE – Poluentes Orgânicos Emergentes

RH – Resíduos Hospitalares

RSU – Resíduos Sólidos Urbanos

SGRU – Sistemas de Gestão de Resíduos Urbanos

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

SIRER – Sistema Integrado de Registo Eletrónico de Resíduos

UV – Ultravioleta

Vg – Vitelogenina

VALORMED – Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos

% – Percentagem

β – Beta

CYP1A – Citocromo P450 1^a

Kg – Quilograma

mg/L – Miligrama por Litro

ng/L – Nanograma por Litro

pg/L – Picograma por Litro

ppm – Parte por Milhão

μg/L – Micrograma por Litro

μg/Kg – Micrograma por Quilograma

Índice

Agradecimentos	5
Resumo	6
Abstract	7
Abreviaturas, Siglas e Símbolos	8
Índice de Tabelas	12
Índice de Gráficos	13
Índice de Figuras	14
Introdução	15
Capítulo 1 – Medicamento	16
1.1. Ciclo de Vida do Medicamento	18
Capítulo 2 – Resíduos Farmacêuticos no Ambiente e Diferentes Fontes de Contaminação	23
2.1. Contaminação Humana	27
2.1.1. Metabolismo e Excreção	27
2.1.2. Descarte Inadequado de Medicamentos	29
2.1.3. Produtos de Higiene e Cuidado Pessoal	31
2.2. Contaminação Veterinária	33
2.3. Contaminação Industrial;	35
2.4. Contaminação Hospitalar e de Serviços de Saúde;	37
2.4.1. Classificação dos Resíduos Hospitalares	40
Capítulo 3 – Impacto Ambiental dos Resíduos dos Medicamentos	43
3.1. Impacto no Solo	
3.2. Impacto na Água	45
3.3. Impacto nos Diferentes Organismos	50
Capítulo 4 – Processos de Eliminação e de Degradação de Resíduos Medicamentosos	56
4.1. ETAR – Estações de Tratamento de Águas Residuais	58

4.2. Gestão de Resíduos Sólidos Urbanos	61
4.3. Gestão de Resíduos Hospitalares	63
4.4. VALORMED – Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos	67
Capítulo 5 – O Que Pode Ser Feito: Estratégias para Reduzir a Poluição Causada pelos Medicamentos	71
5.1. Campanha de Sensibilização Realizada no Estágio Curricular em Farmácia Hospitalar	73
Conclusão	76
Referências Bibliográficas	80
Anexo I	93
Anexo II	96

Índice de Tabelas

Tabela 1. Principais Classes de Poluentes Orgânicos Emergentes	25
Tabela 2. Percentagem de Compostos de Fármacos Excretados do Corpo Humano e Encaminhados para ETAR	28
Tabela 3. Principais Poluentes dos Produtos de Higiene e Cuidado Pessoal	32
Tabela 4. Classificação e Designação dos Resíduos Hospitalares, e Tipos de Resíduos por Categoria	39
Tabela 5. Concentrações de Fármacos e seus Metabólitos Detetadas em Águas de Consumo Doméstico a Nível Mundial	49
Tabela 6. Variação Homóloga do Consumo de Antibióticos em Ambulatório em Portugal, entre 2016 e 2017	51
Tabela 7. Classificação dos Resíduos Hospitalares por Grupos e por Tipo de Tratamento Final	65
Tabela 8. Síntese das Vantagens e Desvantagens das Principais Tecnologias de Tratamento de Resíduos Hospitalares	66

Índice de Gráficos

Gráfico 1. Evolução do Número de Embalagens de Medicamentos Dispensadas nas Farmácias e Valor do Preço de Venda ao Público Associado, entre 2010 e 2017	17
Gráfico 2. Formas de Descarte de Medicamentos e Respetivas Embalagens em Portugal e Respetiva Percentagem	30
Gráfico 3. Vendas de Medicamentos de Uso Veterinário em Percentagem (%) no Mercado da Saúde Animal em Portugal no ano de 2016, por Grupos Terapêuticos	34
Gráfico 4. Evolução do Número de Embalagens de Medicamentos Dispensadas no Mercado do Serviço Nacional de Saúde entre 2012 e 2017	41
Gráfico 5. Classes Terapêuticas Detetadas no Ambiente, Expressas em Percentagem Relativa	42
Gráfico 6. Evolução da Quantidade de Resíduos Medicamentosos Recolhidos pelo SIGREM, entre 2006 a 2017	70
Gráfico 7. Número de Inquiridos por Sexo	74
Gráfico 8. Número de Inquiridos por Faixa Etária	75
Gráfico 9. Natureza dos Comentários Realizados no Inquérito de Satisfação	75

Índice de Figuras

Figura 1. Circuito do Medicamento de Uso Humano	19
Figura 2. Principais Vias de Entrada de Resíduos Medicamentosos no Meio Ambiente	26
Figura 3. Metabolização de um Fármaco através das Reações de Fase I e Fase II	27
Figura 4. Fontes de Contaminação e Principais Destinos dos Resíduos Farmacêuticos	43
Figura 5. Número de Substâncias Farmacêuticas Detetadas em Águas Superficiais, Subterrâneas, e em Águas de Consumo Doméstico e/ou Água Potável a Nível Mundial	48
Figura 6. Número de Substâncias Farmacêuticas Detetadas em Água de Consumo Doméstico e/ou Água Potável a Nível Mundial	48
Figura 7. Principais Etapas de Tratamento das ETAR	59
Figura 8. Situação das ETAR em Portugal no ano de 2011	60
Figura 9. Funcionamento do Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens de Medicamentos	68
Figura 10. Caixa da VALORMED Oferecida aos Utentes	69

Introdução

A evolução da ciência médica, o desenvolvimento de novos medicamentos, vacinas e tratamentos, e as inovações alcançadas, permitiram melhorar a qualidade de vida dos cidadãos, e consequentemente, aumentar a esperança média de vida das populações. Para além disso, a evolução constante da indústria farmacêutica permitiu que o custo de cada medicamento se tenha tornado cada vez mais reduzido, o que levou ao aumento significativo da sua produção e à melhoria da possibilidade de acesso a medicamentos. Não obstante, estes fatores têm-se traduzido num aumento exponencial da utilização de fármacos tanto a nível doméstico, como veterinário e hospitalar.

O aumento do consumo de medicamentos começou a levantar questões relacionadas com o impacto que os resíduos farmacêuticos podem ter no meio ambiente, e com as consequências que a presença destes resíduos têm nos diferentes ecossistemas, e também para a saúde humana e animal. Nesse sentido, têm sido realizados diversos estudos nas últimas décadas, que têm analisado e identificado as diversas vias de entrada destes resíduos no meio ambiente, e o impacto que estas substâncias têm. Por outro lado, a correta gestão e eliminação de resíduos farmacêuticos também se tornou numa questão bastante discutida na atualidade, e à qual tem sido dada bastante importância, tendo-se denotado nos últimos anos uma preocupação acrescida com a consciencialização da população e com a partilha de conhecimentos que permitam ao cidadão descartar os medicamentos de forma adequada e segura.

Tendo em conta os aspetos referidos, esta dissertação tem como objetivo analisar a contaminação do meio ambiente causada pelos medicamentos, e as suas consequências ambientais e na terapêutica. Para tal, são analisados os diferentes tipos de resíduos de medicamentos detetados no ambiente, as principais fontes de contaminação e o impacto que estes resíduos têm nos diversos ecossistemas, os diferentes processos utilizados para proceder à sua eliminação e degradação, e estratégias para reduzir a poluição ambiental. Para além disso, no decorrer do estágio curricular em Farmácia Hospitalar, foi realizada uma campanha de sensibilização da população ao uso responsável do medicamento, e dada a pertinência do seu tema é também feita uma apresentação da campanha desenvolvida e dos resultados de um estudo realizado no decorrer da mesma.

Capítulo 1 – Medicamento

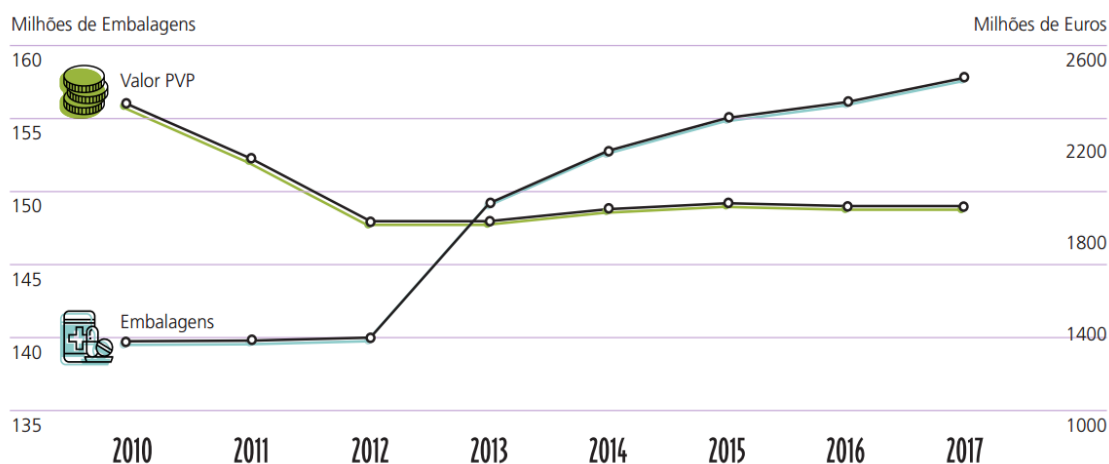
1. Medicamento

De acordo com o Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto, que define o Estatuto do Medicamento, o termo «medicamento» é utilizado para definir:

“Toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” (DL 176/2006, Artigo 3º, p.8).

A Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica – APIFARMA – define que o valor do medicamento assenta no seu valor terapêutico e preventivo, na melhoria da saúde, e na redução dos custos com a doença. O valor terapêutico deve-se ao combate de doenças fatais, devido aos avanços das investigações clínicas que permitiram o progresso da medicina e do tratamento de doenças, e o valor preventivo deriva da prevenção que os medicamentos têm sob o surgimento de uma determinada doença ou de episódios agudos derivados da mesma. A utilização de medicamentos permite melhorar a saúde dos pacientes, na medida em que contribui para uma melhor qualidade de vida, e leva à redução dos custos associados à doença ao ajudar a diminuir a incapacidade e o absentismo dos pacientes, com o aumento da sua produtividade (Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica [APIFARMA], 2018a).

Gráfico 1. Evolução do Número de Embalagens de Medicamentos Dispensadas nas Farmácias e Valor do Preço de Venda ao Público Associado, entre 2010 e 2017



Fonte: Infarmed, 2018a

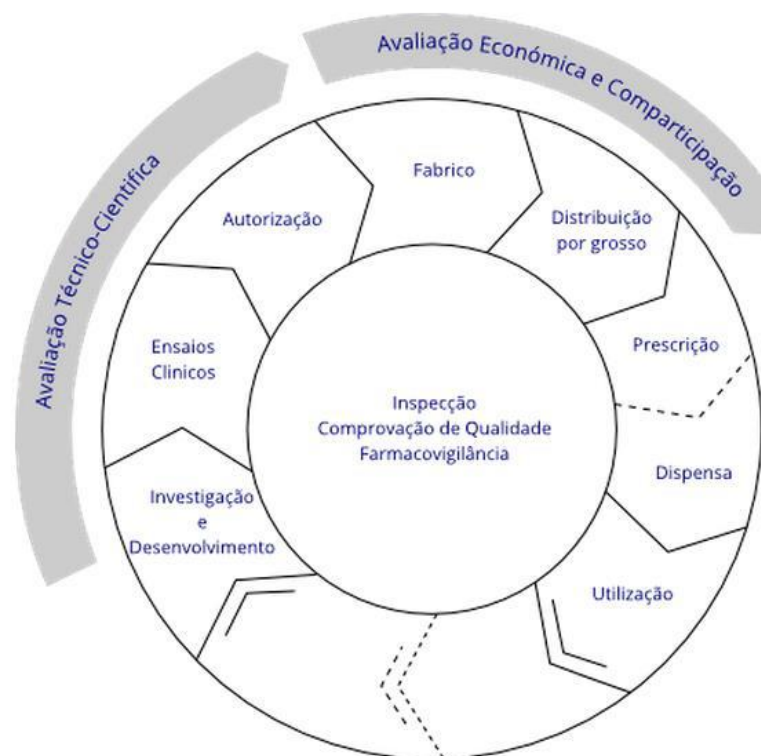
O grande investimento na investigação e no desenvolvimento permanente de novos medicamentos e vacinas que se tem vindo a observar nas últimas duas décadas, tem contribuído para a prevenção e tratamento de diversas doenças, e para a melhorar a saúde e da qualidade de vida dos pacientes. Como se observa no gráfico 1, desde 2012 tem existido um aumento progressivo do número de embalagens dispensadas nas farmácias em Portugal, o que se deve também à estabilização dos custos dos medicamentos, e o que reflete uma melhoria constante do acesso de medicamentos aos cidadãos (Infarmed, 2018a; International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations [IFPMA], 2017).

1.1. Ciclo de Vida do Medicamento

Em Portugal, a entidade responsável pela regulamentação e autorização da introdução de medicamentos de uso humano no mercado é a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde – denominada de Infarmed – tutelada pelo Ministério da Saúde. No setor dos medicamentos, o Infarmed avalia e autoriza a introdução no mercado dos medicamentos, e monitoriza a sua comercialização, acesso e utilização. No setor dos produtos de saúde, intervém na sua investigação e avaliação, no seu registo e na supervisão do mercado. É também responsável pela avaliação farmacoterapêutica e económica das tecnologias de saúde em termos de custo-efetividade, e pelo licenciamento e inspeção das entidades que intervêm no processo – fabricantes, distribuidores e farmácias (DL 176/2006, Artigo 14º; Infarmed, 2018a).

A introdução de medicamentos de uso humano tem obrigatoriamente de passar por um rigoroso processo de aprovação, que se inicia na investigação e desenvolvimento de uma certa molécula adequada para um medicamento, terminando na sua dispensa e posterior utilização. Podem assim distinguir-se dois níveis de avaliação dentro do ciclo de vida do medicamento – avaliação técnico-científica e avaliação económica e de comparticipação – que se dividem em oito etapas, como se pode observar na figura 1 (Infarmed, 2008).

Figura 1. Circuito do Medicamento de Uso Humano



Fonte: Infarmed, 2008

Em todas as etapas, é necessário que se cumpram as normas e requisitos impostos pela respetiva regulamentação, sendo que a decisão de autorizar a introdução de medicamentos deve assentar exclusivamente em critérios científicos, para garantir que os medicamentos introduzidos no mercado nacional respeitam elevados padrões de qualidade, segurança, e eficácia terapêutica (DL 20/2013, Artigo 14º).

A primeira etapa do circuito do medicamento é a I&D – Investigação e Desenvolvimento – de moléculas para a patologia que a indústria farmacêutica pretende criar. Este processo de I&D é bastante lento, levando normalmente entre doze a treze anos, requer gastos elevados, e representa uma área de alto risco financeiro devido à existência de múltiplos projetos que não resultam num produto final aprovado. De acordo com um estudo publicado em 2016, o custo total da pesquisa e do desenvolvimento de uma nova entidade química ou biológica desse ano foi estimado em cerca de 1,926 milhões de euros (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations [EFPIA], 2018). No entanto, em média apenas uma ou duas em cada dez mil substâncias sintetizadas em laboratórios passam com sucesso todas as etapas de desenvolvimento exigidas para se tornarem um medicamento comercializável, o que

reforça o caráter arriscado, longo e dispendioso de todo o processo de I&D. Em Portugal, de acordo com os dados publicados pela EFPIA – European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations – a I&D das indústrias farmacêuticas representou em 2015, cerca de 75 milhões de euros (DiMasi, Grabowski, & Hansen, 2016; EFPIA, 2018).

Após concluir o processo de I&D e, por conseguinte, a análise e síntese laboratorial do novo composto, procede-se à fase seguinte composta pelos testes pré-clínicos. Os testes pré-clínicos precedem os testes em seres humanos, e resultam da realização de testes *in vitro* e *in vivo*, com o objetivo de avaliar a segurança e a eficácia do composto, analisando os seus potenciais efeitos e riscos para o ser humano e para o ambiente. Podem assim distinguir-se três grandes grupos de testes pré-clínicos: os farmacológicos, farmacocinéticos e toxicológicos. Os estudos farmacológicos fornecem informações acerca do potencial terapêutico do medicamento e do seu modo de ação, e também dos seus possíveis efeitos secundários, e dos efeitos adversos em sistemas vitais do organismo. Através dos estudos farmacocinéticos são recolhidas informações sobre as diferentes fases do medicamento no organismo (de animais), desde a administração até à sua excreção, sendo que as principais fases analisadas são a absorção, a distribuição, o metabolismo, a excreção, a inibição ou indução enzimática, e a interação com outros medicamentos. Por sua vez, a análise toxicológica implica a realização de estudos para avaliar a toxicidade geral dos medicamentos, a sua carcinogenicidade, mutagenicidade e toxicidade sobre a função reprodutora, o risco de desenvolvimento de malformações fetais, entre outros aspetos. A nível ambiental, a avaliação consiste, numa primeira fase, na estimativa da concentração da substância ativa e dos seus excipientes no meio ambiente e, numa segunda fase e mediante os resultados obtidos, a análise do seu destino e dos efeitos no sistema trófico (DL 20/2013, Anexo 1; Infarmed, 2018b).

Se os estudos decorrentes da fase pré-clínica forem avaliados em conformidade com todas as normas previstas, elaboradas pelas agências legisladoras, segue-se então para a seguinte fase – fase clínica ou de desenvolvimento. Normalmente esta fase tem a duração de três a seis anos (PricewaterhouseCoopers [PwC], 2013).

Em Portugal, os ensaios clínicos são regidos pela Diretiva 2001/20/CE de 4 de abril. De acordo com a mesma, um «Ensaio ou Ensaio Clínico» é:

“Qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos e/ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, e/ou a identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, e/ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva inocuidade e/ou eficácia” (Diretiva 2001/20/CE, Artigo 2º, p.6).

A fase clínica do desenvolvimento de um medicamento – a fase em que ocorrem os ensaios clínicos – divide-se em quatro fases diferentes e sequenciais, sendo que em Portugal decorreram um total de 142 ensaios clínicos de Fases I II III e IV, no ano de 2016 (APIFARMA, 2017).

Para poderem realizar-se os ensaios clínicos de um novo medicamento em humanos, é necessário submeter um dossier de informação – Investigational New Drug – aos respetivos órgãos reguladores, que deve conter os resultados pré-clínicos obtidos, a estrutura química do medicamento, o seu modo de atuação, a toxicidade e os efeitos secundários detetados nos testes em animais, e a caracterização do processo de produção do fármaco. Deve também descrever o planeamento dos ensaios clínicos em humanos no que diz respeito ao número de participantes, à descrição detalhada dos ensaios que se pretendem realizar, aos centros implicados, aos critérios de seleção dos doentes, às medidas de eficácia e de segurança previstas, entre outros fatores. As duas entidades envolvidas neste processo são o Infarmed, que é responsável pela monitorização e supervisão de todo o processo, e a Comissão de Ética para a Investigação Clínica – CEIC – que certifica os aspetos éticos que envolvem a sua realização. Assim, para além desta fase avaliar a segurança e a eficácia dos medicamentos, tenta também reduzir ao máximo os seus possíveis efeitos secundários (APIFARMA, 2018b; Infarmed, 2008).

Para garantir a Autorização da Introdução no Mercado – AIM – de um medicamento, e para que seja comercializado e dispensado, são realizadas avaliações rigorosas por parte do Infarmed, que pretendem determinar a relação risco-benefício do medicamento, e a sua segurança, eficácia e qualidade. Se todas as condições forem cumpridas, o novo medicamento obtém a sua AIM através da entrega prévia do dossier de informação ‘*Investigational New Drug*’ ao Infarmed, que contem todas as informações do medicamento, seguindo as diretivas presentes no artigo 15º do capítulo II do Estatuto do Medicamento (DL 176/2006, Artigo 15º).

Após a obtenção da AIM, inicia-se então o processo de fabrico e distribuição do medicamento, sendo que a entidade coordenadora do licenciamento industrial é o Ministério da Economia. No entanto, o Infarmed participa como entidade consultada, estabelecendo normas e orientações pelas quais os produtores e distribuidores necessitam de se reger, relacionadas com as boas práticas do fabrico de medicamentos e da sua distribuição. Depois de todos estes processos altamente regulamentados e supervisionados pelas entidades competentes serem aprovados, o medicamento chega finalmente ao consumidor (Infarmed, 2008).

No que diz respeito à sua dispensa, os medicamentos são classificados em dois tipos: os que necessitam de receita médica; os que não necessitam de receita médica. Os Medicamentos Sujeitos a Receita Médica – MSRM – são apenas dispensados por um profissional de saúde qualificado, mediante a apresentação de uma receita médica válida, em locais de venda devidamente legislados pelo Infarmed – as Farmácias. Já os Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica – MNSRM – podem ser dispensados sem a obrigação de apresentar uma receita médica e podem ser obtidos em Farmácias e fora destas, como em locais de venda de MNSRM, que têm de obedecer a requisitos legais e regulamentares. O Infarmed tem como obrigação regulamentar e licenciar a atividade destes espaços, e controlar a sua manutenção e serviço, de acordo com as boas práticas de farmácia (DL 176/2006, Artigo 113º; DL 134/2005, Artigo 1º; Infarmed, 2008; Lei 11/2012, Artigo 120º-A).

A última fase do ciclo do medicamento é a sua utilização, sendo que o Infarmed é ainda responsável pela monitorização do mercado, que é realizada através do Observatório do Medicamento e de Produtos de Saúde, que examina e analisa as condições de acessibilidade dos medicamentos ao mercado, e pelo Sistema Nacional de Farmacovigilância, que é responsável pela avaliação, deteção, e registo das reações adversas notificadas em relação a qualquer medicamento, determinando a sua incidência, gravidade e causa (Infarmed, 2008).

Pode-se assim verificar que todo o circuito do medicamento é controlado e supervisionado pelas entidades competentes, de modo a garantir ao consumidor a maior segurança e eficácia possível de cada medicamento. Por sua vez os profissionais de saúde também exercem um papel fundamental em todo o circuito do medicamento, sendo que o seu papel enquanto profissional não termina na dispensa do medicamento ao consumidor, passando também por um aconselhamento e acompanhamento do utente (Infarmed, 2018a).

Capítulo 2 – Resíduos Farmacêuticos no Ambiente e Diferentes Fontes de Contaminação

2. Resíduos Farmacêuticos no Ambiente e Diferentes Fontes de Contaminação

Na atualidade, a prática da medicina moderna não pode ser idealizada nem realizada sem o recurso a produtos farmacêuticos. O progressivo crescimento da população mundial, o aumento do investimento no setor da saúde, os avanços na pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos, e uma maior disponibilidade do mercado global, levaram ao aumento exponencial da utilização de produtos farmacêuticos nas últimas décadas. Simultaneamente, os métodos analíticos e tecnológicos laboratoriais também evoluíram, possibilitando a detecção de substâncias farmacêuticas nos meios aquático e terrestre, desde o micrograma por litro ($\mu\text{g/L}$) até ao picograma por litro (pg/L). A utilização de medicamentos assume-se assim como fundamental para a vida humana e animal, tanto a nível do tratamento de doenças como da sua prevenção. Não obstante, e tendo em conta a natureza dos compostos farmacêuticos, estas substâncias acabam por ter efeitos negativos no meio ambiente, nos animais e nos microrganismos existentes (Beek et al., 2016; Boxall, 2004).

Os resíduos medicamentosos podem interagir com o meio ambiente de várias formas: os compostos podem sofrer diluição ou adsorção a materiais inertes, podem-se depositar em sedimentos, sofrer reações de hidrólise, de foto-oxidação pela luz solar ou de degradação microbiológica, com consequente surgimento de novas estruturas, e com efeitos biológicos potencialmente distintos. Para além disso, apesar de existirem milhares de compostos farmacêuticos diferentes, os seus resíduos dividem-se em dois grandes grupos: POE – Poluentes Orgânicos Emergentes; API – Active Pharmaceutical Ingredients (Nunes, 2010).

Os Poluentes Orgânicos Emergentes representam uma ampla variedade de compostos químicos presentes em diversos produtos, sendo considerados como potenciais ameaças para os ecossistemas ambientais, e também para a saúde e segurança humana. A forma de contaminação do meio ambiente destes compostos depende do seu padrão de utilização e aplicação, podendo ser distribuídos desde a sua produção, até à sua utilização e descarte. Após a sua entrada no meio ambiente, estes compostos estão sujeitos a processos que contribuem para a sua posterior eliminação, sendo que o tipo de transformações que ocorrem depende também do meio contaminado, como por exemplo as águas subterrâneas e superficiais, ou o solo. Estes POE podem ser encontrados em diversos grupos de compostos, sendo que as

principais classes se encontram descritas na tabela 1 (Farré, Pérez, Kantiani, & Barceló, 2008; Silva & Collins, 2011).

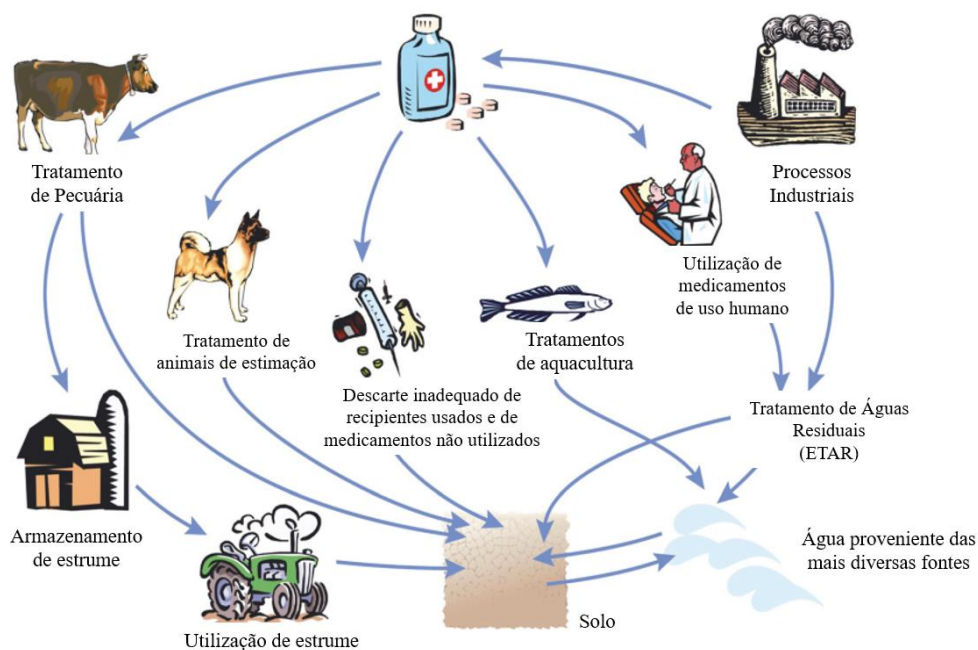
Tabela 1. Principais Classes de Poluentes Orgânicos Emergentes

Classes de POE	Exemplos
Produtos Farmacêuticos	
Analgésicos e Anti-Inflamatórios	Ácido Acetilsalicílico, Diclofenac, Paracetamol, Cetoprofeno, Acetoaminofeno, Ibuprofeno
Antibióticos	Clorotetraciclina, Eritromicina, Sulfametoxazol, Trimetoprim, Lincomicina
Medicamentos de uso Psiquiátrico	Carbamazepina, Diazepam, Fluoxetina, Paroxetina
Reguladores Lipídicos e os seus Metabólitos	Ácido Clofíbrico, Ácido Fenofíbrico, Benzafibrato
Bloqueadores-Beta	Atenolol, Propanolol, Metoprolol, Betaxolol
Meio de Contrastes de Raio-X	Diatrizoato, Iopromida, Iopamidol, Iomeprol
Contracetivos	Etinilestradiol, Desogestrel, Mestranol
Produtos de Higiene Pessoal	
Fragâncias	Almíscares Nitratos, Policíclicos e Macrocíclicos
Protetores Solares	Benzofenonas, Parabenos
Repelentes de Insetos	N, N-Dietiltoluamida
Antissépticos	Triclosano, Clorofeno
Interferentes Endócrinos	
Aditivos Industriais	Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético (EDTA)
Surfactantes (não iônicos)	Alquilfenóis Lineares, Carboxilados (SPC) e Etoxilados (APEO)
Hormonas Naturais	Testosterona, Progesterona, Estrona, 17β-Estradiol
Agrotóxicos	Atrazina, Clordano, Dieldrin, Hexaclorobenzeno
Hidrocarbonetos Poliaromáticos (PAH)	Benzo[a]pireno, Fluoranteno, Antraceno, Naftaleno
Bifenilas Policloradas (PCB)	3,3',4,4' – Tetraclorobifenil (PCB 77), 3,4',4',5 – Tetraclorobifenil (PCB 81)
Ftalatos	Dietilftalato, Dibutilftalato
Dioxinas e Furanos	2,3,7,8-Tetracloro-p-Dioxina (2,3,7,8-TCDD)
Drogas de Abuso	Anfetaminas, Cocaína, 3,4-Metilenodioximetanfetamina (MDMA), Tetrahidrocanabinol

Fonte: Adaptado de Silva & Collins, 2011

Por outro lado, segundo a U.S. Food and Drug Administration – Agência do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos – um Active Pharmaceutical Ingredient designa uma substância que quando é utilizada na produção de um fármaco se torna num ingrediente ativo do mesmo. Estas substâncias fornecem “atividades farmacológicas ou outros efeitos diretos quando utilizadas para diagnóstico, cura, mitigação, tratamento ou prevenção de uma doença, ou para afetar a estrutura e a função do corpo” (Food and Drug Administration [FDA], 2015, p.4). Os API são pequenas moléculas que possuem atividade farmacológica, imunológica ou metabólica, estando presentes na composição de mais de vinte mil produtos farmacêuticos orais, parentéricos e tópicos. Sendo classificados como microcontaminantes, os API contaminam o meio ambiente principalmente através de: resíduos domésticos; resíduos de medicamentos veterinários; resíduos da indústria; resíduos hospitalares e de serviços de saúde. Os API, muitas vezes devido à eliminação inadequada de resíduos medicamentosos, acabam por alcançar esgotos, águas superficiais, subterrâneas ou potáveis, ambientes marinhos e terrestres, e até mesmo animais e produtos da cadeia alimentar (Kadam, Patil, Patil, & Tumkur, 2016; Lindberg, Östman, Olofsson, Grabic, & Fick, 2014).

Figura 2. Principais Vias de Entrada de Resíduos Medicamentosos no Meio Ambiente



Fonte: Adaptado de Boxall et al., 2012

Ao observar a figura 2, verifica-se que a contaminação do meio ambiente com API e POE pode provir de diversas fontes, sendo que as principais vias de entrada destes resíduos são

através do uso humano de medicamentos, do descarte inadequado de medicamentos, do uso veterinário, agrário e em aquacultura, do uso hospitalar e das produções industriais (Boxall et al., 2012).

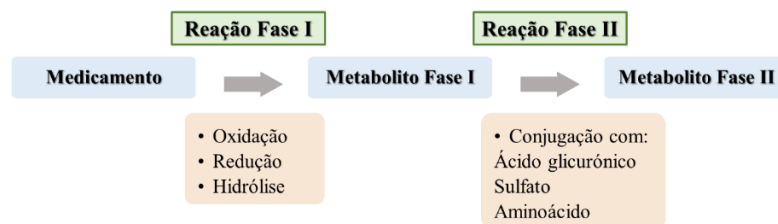
2.1. Contaminação Humana

Existe um aumento no número de substâncias medicamentosas utilizadas, no seu potencial farmacológico, no número de patologias tratáveis e no número de unidades consumidas. Um dos principais fatores que contribui para o aumento dos resíduos medicamentosos no meio ambiente, é o seu consumo por parte do homem – uso humano – e as respectivas consequências que advém desse consumo, tais como: metabolismo e excreção; descarte inadequado de medicamentos; utilização de produtos de higiene e cuidado pessoal (Daughton & Ternes, 1999).

2.1.1. Metabolismo e Excreção

Os fármacos podem ser administrados por via oral, tópica ou parentérica. Após a sua administração, são absorvidos, distribuídos, metabolizados e excretados pelo organismo do paciente, dependendo da sua via. Estes processos de metabolismo e excreção alteram a estrutura química dos medicamentos tornando-os mais polares e hidrossolúveis, o que melhora e facilita o seu processo de eliminação. Deste modo, a contaminação do ambiente aquático, por exemplo, não ocorre unicamente por intermédio do composto farmacêutico original, mas também através de um conjunto de compostos que derivam da substância inicialmente administrada (Tambosi, Yamanaka, José, & Moreira, 2010).

Figura 3. Metabolização de um Fármaco através das Reações de Fase I e Fase II



Fonte: Adaptado de Daughton & Ternes, 1999

A figura 3 ilustra as reações de fase I e fase II que ocorrem na metabolização de um fármaco. Na primeira fase ocorre a biotransformação do fármaco original num metabólito mais polar, através de várias reações bioquímicas, incluindo oxidação, redução e hidrólise. Nas reações de fase II, os metabólitos gerados na fase I são conjugados com moléculas endógenas e altamente polares, como o ácido glicurónico, o sulfato ou aminoácidos, gerando conjugados mais polares e fáceis de serem posteriormente excretados pela urina e pelas fezes. No entanto, a eficácia da metabolização pode variar consoante o fármaco, pois a expressão genética das enzimas responsáveis pelo processo de biotransformação e de metabolização apresenta uma multiplicidade de formas diferentes (Brito, 2015; Daughton & Ternes, 1999; Tambosi et al., 2010).

A transformação completa do fármaco em metabólitos é um processo que nem sempre ocorre, ou seja, usualmente uma determinada parte do fármaco é excretada inalterada. Na tabela 2 são apresentados diferentes exemplos de percentagens de compostos de fármacos excretados do corpo humano e encaminhados para ETAR (Pal, Gin, Lin, & Reinhard, 2010).

Tabela 2. Percentagem de Compostos de Fármacos Excretados do Corpo Humano e Encaminhados para ETAR

Classe	Princípio Ativo	Percentagem Excretada
Antibióticos	Trimetopim	$\geq 70 \%$
	Ciprofloxacina	$\geq 70 \%$
	Sulfametoxazol	6 – 39 %
Analgésicos e Anti-Inflamatórios	Ibuprofeno	$\leq 5 \%$
	Diclofenac	6 – 39 %
	Ácido Salicílico	6 – 39 %
	Paracetamol	$\leq 5 \%$
Antiepiléticos	Carbamazepina	$\leq 5 \%$
Beta-Bloqueadores	Propanolol	$< 0,5 \%$
	Atenolol	50 – 90 %
Antidislipídemicos (Reguladores Lipídicos do Sangue)	Bezafibrato	40 – 69 %
Nota: Baixa ($\leq 5\%$); Moderadamente Baixa (6 – 39%); Relativamente Alta (40 – 69%); Alta ($\geq 70\%$)		

Fonte: Adaptado de Pal et al., 2010

2.1.2. Descarte inadequado de medicamentos

Muitos API são descartados para o meio ambiente devido ao incorreto descarte dos produtos farmacêuticos. Estes resíduos são posteriormente encaminhados para Estações de Tratamento de Águas Residuais – ETAR – ou para estações de tratamento de resíduos sólidos urbanos, sendo que este processo de descarte incorreto é considerado a segunda maior via de entrada de API no meio ambiente (Health Care Without Harm [HCWH], 2013).

A maioria dos medicamentos que já não são utilizados pelo utente acabam por acumular-se na sua habitação, sendo depois descartados através do lixo doméstico ou da sanita. Isso deve-se principalmente à prescrição de medicamentos em excesso por parte dos médicos, a uma alteração da medicação, à não adesão dos pacientes à terapêutica, à suspensão da terapêutica – devido à ocorrência de efeitos secundários, da não eficácia do medicamento, ou da sua interrupção pois já foi obtido o efeito esperado – e à apresentação inadequada das embalagens (Braund, Peake, & Shieffebien, 2009; Dias-Ferreira, Valente, & Vaz, 2016; Kusturica, Tomas, & Sabo, 2016; Mendes, Crisóstomo, Marques, Martins, Rodrigues, & Ribeiro, 2010; Tong, Peake, & Braund, 2011).

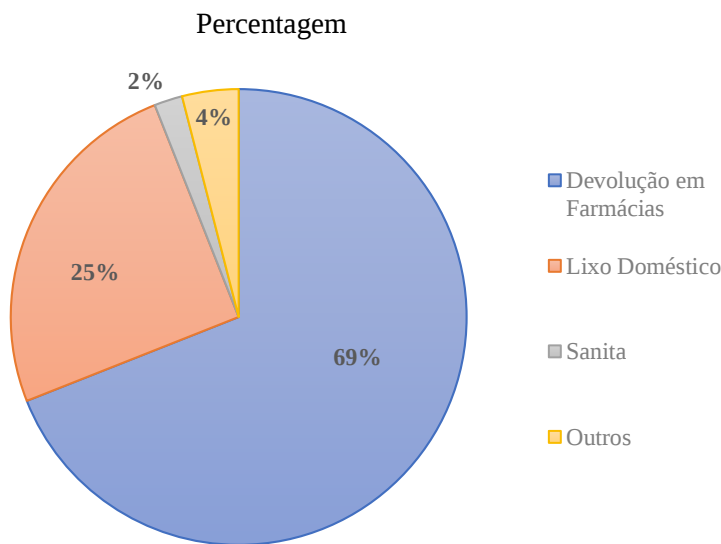
Em setembro de 2014 foi realizada a primeira campanha a nível nacional pela Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos – denominada de VALORMED – sobre os resíduos farmacêuticos domésticos gerados nas famílias, explorando as atitudes das pessoas e a sua perceção de risco associada aos resíduos. O estudo abrangeu todas as regiões em Portugal de norte a sul, incluindo as áreas rurais e metropolitanas (Lisboa e Porto), para refletir a diversidade geográfica do país. Por outro lado, foi garantida a dispersão dos entrevistados, tendo em conta fatores como a idade, a estrutura familiar, o nível de educação ou a situação profissional, entre outros, o que garantiu também a diversidade sociológica da amostra (Dias-Ferreira et al., 2016).

Nesse estudo, concluiu-se que em média, cada família tinha 1097g de produtos farmacêuticos em casa, dos quais 20% estavam em uso, 72% não estavam em uso e 8% já tinha expirado a data de validade. Os produtos farmacêuticos não utilizados foram mantidos em casa por diversas razões, sendo que 43% dos inquiridos indicaram que os mantiveram pela possibilidade de serem utilizados no futuro (principalmente analgésicos e anti-inflamatórios), e

cerca de 33% referiram o facto do medicamento não ter ainda expirado, mesmo que não previssem o seu uso futuro, introduzindo um grande intervalo de tempo entre a aquisição e o descarte. Para além disso, 17% dos inquiridos referiram também a prescrição excessiva de medicamentos por parte dos médicos, o que leva à acumulação de medicamentos não utilizados em casa.

Quando questionados acerca do que consideram necessário para devolver os medicamentos não utilizados á farmácia, 42% dos inquiridos referiram serem precisas melhorias logísticas, pontos de eliminação mais próximos, e condições adequadas em casa para armazenar lixo farmacêutico. Para além disso, 22% referiram também a necessidade de obter mais informações sobre os benefícios do retorno dos resíduos, e 11,5% dos inquiridos demonstraram falta de confiança no sistema proposto (Dias-Ferreira et al., 2016).

Gráfico 2. Formas de Descarte de Medicamentos e Respetivas Embalagens em Portugal e Respetiva



Fonte: Adaptado de Dias-Ferreira et al., 2016

O gráfico 2 apresenta as formas como os inquiridos se descartam dos medicamentos e das suas embalagens, sendo que 69% afirmam devolver os resíduos farmacêuticos em farmácias locais, apesar de se considerar que este valor é superestimado pois os valores de recolha de resíduos fornecidos pela VALORMED são bastante inferiores aos obtidos. Essa discrepância entre as respostas obtidas e os valores reais podem ser resultado da intenção de não dar uma resposta errada, pois a prática de devolver medicamentos é uma ideia recente entre as famílias portuguesas, e o intervalo de tempo entre a aquisição dos medicamentos e do seu descarte é

relativamente longo, visto que os inquiridos tendem a manter os medicamentos na sua residência por grandes períodos. Ainda assim, a percentagem de inquiridos que elimina estes resíduos através do lixo doméstico é de 25%, um valor bastante elevado.

Em conclusão, as principais barreiras identificadas no estudo para eliminar de forma adequada os medicamentos foram principalmente as rotinas estabelecidas (por ser mais fácil/prático descartar diretamente no lixo doméstico) e a falta de alternativas de pontos de eliminação próximos. Deve assim ser feito um reforço da comunicação e da informação transmitida à população sobre a gestão dos resíduos farmacêuticos, para garantir que um maior volume destes resíduos é descartado e posteriormente eliminado da forma mais adequada (Dias-Ferreira et al., 2016).

2.1.3. Produtos de Higiene e Cuidado Pessoal

Para além dos medicamentos usados para fins terapêuticos, existem muitos outros compostos que são igualmente encontrados no meio ambiente e que o contaminam, podendo ter implicações potencialmente importantes para a saúde humana e para os ecossistemas, nomeadamente os Produtos de Higiene e Cuidado Pessoal – PHCP. Estes produtos são bastante importantes pois são produtos utilizados diariamente, e são descarregados no meio ambiente de diversas formas e em quantidades bastante elevadas, entre os quais se podem destacar: pastas de dentes, cosméticos, sabonetes, cremes, desodorizantes, repelentes de insetos, tintas de cabelo e detergentes (Boxall et al., 2012; Breton & Boxall, 2003; Liu & Wong, 2013; Nunes, 2010; Pietrogrande & Basaglia, 2007; Rudd, Ankley, Boxall, & Brooks, 2014).

Os PHCP são libertados para o meio ambiente durante o seu fabrico, utilização e descarte, e normalmente são detetados em meios aquáticos. Apesar de existir alguns PHCP que são fortemente adsorvidos e persistentes nos solos, a maioria apresenta uma alta polaridade – alta solubilidade em água – que facilita o seu transporte em ambientes aquáticos. Apesar dos tratamentos de efluentes realizados nas ETAR, são encontrados diversos compostos presentes na composição dos PHCP nos ecossistemas aquáticos, o que também pode pôr em risco as espécies aquáticas. Na tabela 3 são apresentados os principais poluentes presentes nos PHCP

(Boxall et al., 2012; Breton & Boxall, 2003; Daughton & Ternes, 1999; Hirsch, Ternes, Haberer, & Kratz, 1999; Ramirez et al., 2009).

Tabela 3. Principais Poluentes dos Produtos de Higiene e Cuidado Pessoal

<u>PHCP</u>	<u>Poluentes</u>
Fragâncias	Almíscares Sintéticos e Policíclicos (ex. Galaxolida ou Tonalide)
Protetores Solares	Benzofenonas, Parabenos (ex. Etilhexil Triazona)
Antissépticos (Desinfetantes / Bactericidas)	Triclosan, Clorofeno e Triclocarban
Repelente de Insetos	N-N-Dietiltoluamida

Fonte: Adaptado de Silva & Collins, 2011; Yang, Ok, Kim, Kwon, & Tsang, 2017

Existem vários estudos que identificam o metilparabeno e o propilparabeno como sendo os parabenos detetados de forma mais abundante em estações de tratamento de águas residuais, em concentrações até 30 µg/L e 20 µg/L. Por sua vez, o triclosan e o triclocarban são bactericidas muito utilizados em produto/s como cosméticos, desodorizantes, cremes ou sabonetes, e são frequentemente detetados nos efluentes de ETAR de vários países, em concentrações de 0,2 µg/L a 16,6 µg/L, e de 0,08 µg/L a 2,7 µg/L, respetivamente (Carmona, Andreu, & Picó, 2014; González-Mariño, Quintana, Rodríguez, & Cela 2011; Kasprzyk-Hordern, Dinsdale, & Guwy, 2008; Liu & Wong, 2013; McAvoy, Schatowitz, Jacob, Hauk, & Eckhoff, 2002; Subedi, Balakrishna, Sinha, Yamashita, Balasubramanian, & Kannan, 2015; Yu, Wu, & Chang, 2013; Zhao et al., 2013).

O DEET – N-N-Dietiltoluamida – é o ingrediente ativo mais utilizado em repelentes de insetos, sendo um composto persistente no meio aquático. Embora tenha sido detetado em ETAR a nível mundial, as suas concentrações em efluentes são relativamente baixas, devido ao seu baixo fator de bioconcentração. Brausch e Rand (2011) relataram que o composto foi detetado em 95% das amostras analisadas no seu estudo, em concentrações médias de aproximadamente 0,2 µg/L. Para além disso, o nível de DEET detetado é significativamente reduzido no Inverno, devido à baixa utilização de repelentes neste período do ano (Costanzo, Watkinson, Murby, Kolpin, & Sandstrom, 2007; Glassmeyer et al., 2005; Knepper, 2004; Sui, Huang, Deng, Yu, & Fan, 2010; Wang et al., 2013).

As fragâncias também têm sido alvo de grandes investigações em relação à sua presença no meio ambiente. Os almíscares sintéticos e policíclicos, como a galaxolida ou o tonalid, são os compostos mais utilizados para produzir fragâncias, encontrando-se em produtos como desodorizantes, sabonetes ou detergentes. Estes dois compostos são regularmente detetados em efluentes de ETAR em concentrações entre 0,04 e 13,7 µg/L, e num estudo conduzido em 40 ETAR nos Estados Unidos, as concentrações médias detetadas de galaxolida e tonalid foram de 1,86 µg/L (0,45 µg/L a 4,79 µg/L) e de 0,18 µg/L (0,05 µg/L a 0,44 µg/L) respetivamente (Brausch & Rand, 2011; Daughton & Ternes, 1999; Sun, Casteel, Dai, Wehmeyer, Kiel, & Federle, 2014).

Os Filtros UV – Ultravioleta – são utilizados em protetores solares, cremes e cosméticos para proteger a pele da radiação ultravioleta, e nos últimos anos o seu uso tem aumentado devido às preocupações crescentes com os efeitos adversos que podem ter para a saúde humana. Alguns estudos realizados em efluentes de ETAR na Suíça detetaram filtros UV em todas as amostras testadas, apesar de em concentrações relativamente baixas. Uma outra pesquisa na China e em Hong Kong detetou doze filtros UV em cinco ETAR, onde três compostos da família das benzofenonas foram detetados com uma frequência de 80% nos seus efluentes, havendo também uma tendência para detetar concentrações mais altas destes compostos na época do verão (Kasprzyk-Hordern et al., 2008; Poiger, Buser, Balmer, Bergqvist, & Müller, 2004; Tsui, Leung, Lam, & Murphy, 2014).

2.2. Contaminação Veterinária

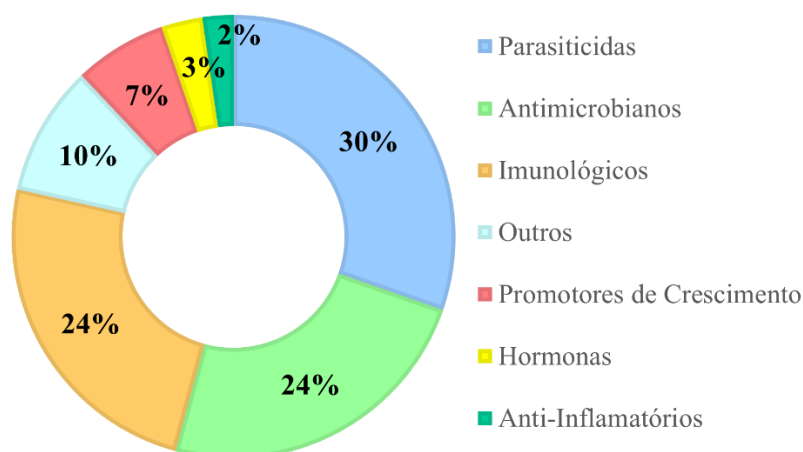
Os Medicamentos de Uso Veterinário – MUV – têm um papel fundamental no mundo animal a nível mundial, garantindo a produção de alimento de boa qualidade e de custo reduzido para milhões de consumidores. No entanto, estes medicamentos têm sido detetados nos solos, nas águas superficiais e nos lençóis freáticos a nível mundial (Hamscher, Sczesny, Höper, & Nau, 2002; Kolpin et al., 2002).

O uso de MUV é uma forma de contaminação do ambiente igualmente importante devido à grande utilização destes compostos a nível mundial. Os criadores de gado adicionam suplementos à ração que utilizam, recorrendo a vários compostos de diversas classes

terapêuticas, onde se incluem medicamentos antimicrobianos, antiprotozoários, ectoparasiticidas e endoparasiticidas, e hormonas. Assim sendo, as vias de entrada mais importantes destes medicamentos no meio ambiente são, provavelmente, a descarga direta de produtos em aquicultura, a excreção de substâncias na urina e fezes de animais de criação, e a lavagem de tratamentos tópicos de animais de criação (Boxall, Kolpin, Halling-Sørensen, & Tolls, 2003).

Devido à constante utilização e em grandes quantidades, os efeitos que podem ocorrer da presença destas substâncias no ambiente são acentuados. Os MUV são muitas vezes administrados em animais domésticos ou em gado para tratar ou prevenir doenças, mas o seu maior impacto advém da sua ampla utilização nas indústrias de bovinos, suínos, galináceos, e na aquicultura e apicultura. Os principais grupos de medicamentos de uso veterinário são os parasiticidas (endoparasiticidas e ectoparasiticidas), os antimicrobianos (antibióticos e antifúngicos), os imunológicos, as hormonas, os promotores de crescimento, e os anti-inflamatórios (Beek et al., 2016).

Gráfico 3. Vendas de Medicamentos de Uso Veterinário em Percentagem (%) em Portugal, no Mercado da Saúde Animal no ano de 2016, por Grupos Terapêuticos



Fonte: Adaptado de APIFARMA, 2017

Como se observa no gráfico 3, também em Portugal do total de MUV vendidos em 2016, os medicamentos parasiticidas, os antimicrobianos (antibióticos e antifúngicos) e os imunológicos representaram cerca de 78% do mercado, o que reforça a grande utilização destes três grupos terapêuticos no setor animal (APIFARMA, 2017; Boxall et al., 2003; DL 176/2006, Artigo 3º; Oliveira, Oliveira, Amorim, Domingues, & Soares, 2009).

Os medicamentos veterinários e os seus metabólitos são excretados através da urina e fezes dos animais, podendo contaminar o solo ou atingir as águas superficiais e subterrâneas, de forma direta ou indireta. A contaminação do meio ambiente com MUV é também dependente do tipo de composto, e da forma pela qual é feita a administração do fármaco ao animal. Das várias formas de entrada de medicamentos de uso veterinário no meio ambiente, podem-se destacar as seguintes: utilização de resíduos no solo para adubação; contaminação direta do solo com urina e fezes de animais; contaminação através da utilização de fármacos no tratamento de animais domésticos; descarte inadequado de medicamentos veterinários não utilizados ou fora de validade; contaminação aquática direta através da utilização de fármacos em aquacultura, contaminação do meio aquático ou terrestre durante o processo de formulação e fabrico dos mesmos. A crescente produção industrial de animais para consumo humano em todo o mundo, levou ao aumento e ao fortalecimento do uso dos MUV, e a potenciação da entrada de compostos veterinários no ambiente dá-se normalmente devido à má utilização dos medicamentos e/ou má gestão dos seus resíduos. O uso inadequado de MUV, isto é, a utilização de dosagens maiores do que as necessárias com o propósito de otimizar a produção, destaca-se como um exemplo de má aplicação destes medicamentos. No entanto, as vias de entrada dos MUV nos ecossistemas aquático e terrestre mais preocupantes, são através da aquacultura, do tratamento de gado e da utilização de estrume contaminado na agricultura (Beek et al., 2016; Boxall et al., 2012).

Neste sentido, e com o objetivo de proteger a saúde pública a nível europeu, a Comissão Europeia criou o Regulamento (UE) N.º 37/2010 de 22 de dezembro de 2009, relativo às “substâncias farmacologicamente ativas e à sua respetiva classificação no que respeita aos limites máximos de resíduos nos alimentos de origem animal” (JO L 15 de 20.1.2010, p.1). Desta forma, todos os Estados-Membros da União Europeia têm de cumprir todos os elementos presentes no regulamento, garantindo assim que estes alimentos não contêm resíduos de substâncias farmacológicas acima dos limites estabelecidos (JO L 15 de 20.1.2010)

2.3. Contaminação Industrial

Estudos recentes mostram que as concentrações ambientais de produtos farmacêuticos excretados por seres humanos são reduzidas, quando comparadas com as emissões diretas das

fábricas de produção de medicamentos, sendo que em alguns casos chegam até a ultrapassar as concentrações do limiar tóxico permitido. Também por isso, os riscos ambientais associados ao fabrico de medicamentos compreendem níveis de toxicidade mais elevados e consequências ambientais mais severas (Fick, Söderström, Lindberg, Phan, Tysklind, & Larsson, 2009; Larsson, 2014; Rutgersson et al., 2014).

Em 2007, foi publicado o primeiro de uma série de artigos que relatou emissões de indústrias de produção de medicamentos muito elevadas, em Patancheru, Índia. Esta área é um centro importante da produção mundial de medicamentos a granel, e apresenta um número bastante elevado de indústrias farmacêuticas reunidas numa área limitada. As concentrações nos efluentes de uma ETAR que recebeu águas residuais de cerca de 90 unidades industriais foram, para alguns produtos farmacêuticos, superiores às detetadas no sangue de pacientes que tomam os respetivos medicamentos. A concentração de ciprofloxacina, um antibiótico de amplo espectro, chegou a atingir 31 mg/L, um valor aproximadamente um milhão de vezes maior que o registado regularmente em efluentes de esgoto municipais tratados e, conseqüentemente, tóxico para uma variedade de organismos. Em alguns casos, a libertação total estimada de ciprofloxacina durante um dia foi de aproximadamente 45kg, o que equivale ao consumo total da substância na Suécia num período de cinco dias. Estas descargas levaram à poluição severa do solo e do solo irrigado, dos sedimentos de rios, de águas superficiais e de água potável (Fick et al., 2009; Kristiansson et al., 2011; Larsson, Pedro, & Paxeus, 2007; Lindberg, Wennberg, Johansson, Tysklind, & Andersson, 2005; Rutgersson et al., 2014).

Existem também outros estudos em países como a Coreia, Taiwan ou no Paquistão, que também relatam concentrações de API elevadas, relacionadas às descargas de indústrias farmacêuticas. Nos afluentes de quatro estações de tratamentos de tratamento de águas provenientes de indústrias farmacêuticas na Coreia, os fármacos mais detetados foram os AINE – Anti-Inflamatórios Não Esteroides, e a carbamazepina e a cafeína. Também no Taiwan, um estudo realizado demonstra que as indústrias farmacêuticas realizam descargas de medicamentos significativas nas águas superficiais de Taipei, podendo-se encontrar fármacos que apresentam concentrações máximas até 7,84 µg/L. No Paquistão, os níveis de antibióticos mais elevados detetados foram registados em efluentes de instalações de produção de fármacos, onde se verificaram concentrações máximas de ciprofloxacina de 6200 ng/L, ou concentrações

máximas de trimetoprim de 28 000 ng/L, por exemplo (Khan, Berglund, Khan, Lindgren, & Fick, 2013; Lin & Tsai, 2009; Sim, Lee, Lee, Shin, Hwang, & Oh, 2011).

Pode-se assim constatar que existe uma necessidade clara de um monitoramento mais amplo das emissões de resíduos farmacêuticos, podendo-se constatar que os incentivos ao investimento em tecnologias que melhorem a eficiência das ETAR são fundamentais para garantir que as descargas de medicamentos são mais seguras. Apesar dos maiores incentivos aos investimentos serem económicos, existem várias empresas de medicamentos, farmácias, organizações de saúde e órgãos reguladores que desempenham um papel fundamental na influência de empresas e indústrias de medicamentos a utilizarem tecnologias mais ecológicas. A comunicação social também não deve ser negligenciada, e se as partes responsáveis pela maior poluição industrial forem reconhecidos, mais facilmente os media podem exercer pressão para melhorar a situação (Larsson, 2014).

2.4. Contaminação Hospitalar e de Serviços de Saúde

Em conformidade com o Decreto-Lei n.º 73/2011 de 17 de junho, os Resíduos Hospitalares – RH – são definidos como:

“Os resíduos resultantes de atividades de prestação de cuidados de saúde a seres humanos ou a animais, nas áreas da prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou investigação e ensino, bem como de outras atividades envolvendo procedimentos invasivos, tais como acupuntura, piercings e tatuagens” (DL 73/2011, Artigo 3º, p.3254).

Nas últimas décadas, com o desenvolvimento da ciência médica, a produção e o consumo de produtos farmacêuticos aumentou consideravelmente, levando a melhores condições de vida e a uma maior expectativa de vida. No entanto, isso traduziu-se num aumento exponencial da utilização de fármacos a nível doméstico, e principalmente a nível hospitalar e em unidades de saúde, o que fez com que os efluentes hospitalares se tornassem numa das principais vias de entrada de medicamentos no meio ambiente (Li, 2014; Sim et al., 2011).

Existem atualmente diversos estudos que relatam a presença de elevadas concentrações de fármacos em efluentes de hospitais e, consequentemente, nos efluentes das

ETAR que realizam o tratamento dessas águas. Em Espanha, foram detetados resíduos de doze medicamentos de uso humano em efluentes hospitalares, incluindo AINE, antibióticos e beta-bloqueadores, registando concentrações até 151 µg/L. Também na Noruega foram detetadas altas concentrações de AINE e antibióticos nos efluentes de dois hospitais, em concentrações até 1368 µg/L, e num estudo em seis efluentes de hospitais do Taiwan, mais de metade das amostras recolhidas continham estrogénios, em concentrações até 415 ng/L no caso da estrona, até 230 ng/L no caso do 17β-Estradiol, e até 432 ng/L no caso do etinilestradiol. Uma investigação demonstrou que nos efluentes e afluentes de 4 estações de tratamento de águas hospitalares na Coreia do Norte, para além de se ter detetado mais de metade dos 24 fármacos em estudo nas amostras recolhidas, os níveis mais elevados registados foram de ácido acetilsalicílico e de paracetamol, com concentrações máximas de 182 µg/L e de 384 µg/L, respetivamente (Gómez, Petrović, Fernández-Alba, & Barceló, 2006; Lin & Tsai, 2009; Sim et al., 2011; Thomas, Dye, Schlabach, & Langford, 2007).

Também em Portugal, segundo um estudo realizado em efluentes de quatro hospitais em Coimbra e nos afluentes e efluentes das ETAR recetoras dos efluentes hospitalares, os AINE, analgésicos e antibióticos foram os grupos que registaram concentrações mais elevadas, enquanto que os anti-hipertensivos, as drogas psiquiátricas e os reguladores lipídicos não tiveram uma contribuição significativa. Enquanto que o paracetamol e o ibuprofeno registaram concentrações máximas de 58,857 µg/L e de 38,148 µg/L, respetivamente, a nível dos antibióticos, registaram-se concentrações máximas de 8714 ng/L no caso do sulfametoxazol, e de 7351 ng/L no caso da azitromicina. Constatou-se também que os hospitais com maior número de camas contribuíram de forma mais acentuada para as cargas de resíduos, comparativamente com hospitais de pequenas dimensões. Assim, a quantidade de resíduos hospitalares produzidos depende do número de pacientes e do número de camas, da dimensão do estabelecimento e do seu tempo de existência, do estatuto económico, social e cultural dos pacientes, do tipo de serviços hospitalares disponibilizados e dos procedimentos médicos utilizados, e também das políticas de gestão institucionais, culturais e geográficas. Através dos dados recolhidos, concluiu-se que é necessário melhorar o tratamento dos efluentes hospitalares, e que uma gestão adequada dos RH reduz de forma clara os riscos associados ao meio ambiente, bem como os custos relacionados à sua deposição (Santos et al., 2013).

2.4.1. Classificação dos Resíduos Hospitalares

Tendo em conta o Despacho 242/96 de 13 de agosto, na tabela 4 é apresentada a classificação e designação dos resíduos hospitalares por grupos, bem como os diversos tipos de resíduos que integram cada grupo.

Tabela 4. Classificação e Designação dos Resíduos Hospitalares, e Tipos de Resíduos por Categoria

<u>Classificação e Designação dos Resíduos Hospitalares</u>	<u>Tipos de Resíduos</u>
<u>Grupo I – Resíduos Equiparados a Urbanos</u> Não apresentam exigências especiais no seu tratamento	▪ Resíduos provenientes de serviços gerais e de serviços de apoio (como gabinetes, salas de convívio, vestiários, oficinas ou jardins) ▪ Embalagens/invólucros comuns (papel, cartão, e outros de natureza idêntica) ▪ Resíduos provenientes da hotelaria que resultam da confeção e dos restos de alimentos servidos a doentes, não incluídos no Grupo III
<u>Grupo II – Resíduos Hospitalares Não Perigosos</u> Não estão sujeitos a tratamentos específicos, podendo ser equiparados a resíduos urbanos	▪ Material ortopédico (como talas, gessos e ligaduras gessadas) e fraldas e resguardos descartáveis, não contaminados e sem vestígios de sangue ▪ Material de proteção individual utilizado nos serviços gerais e de apoio, com exceção do utilizado na recolha de resíduos ▪ Embalagens vazias de medicamentos ou de outros produtos de uso clínico/comum, com exceção dos incluídos nos Grupos III e IV ▪ Frascos de soros não contaminados, com exceção dos referidos no Grupo IV
<u>Grupo III – Resíduos Hospitalares de Risco Biológico</u> São os resíduos contaminados ou suspeitos de contaminação, que são sujeitos a incineração ou a outro pré-tratamento eficaz, que permite a sua posterior eliminação como resíduo urbano	▪ Todos os resíduos provenientes de quartos ou enfermarias de doentes infecciosos, de unidades de hemodiálise, de blocos operatórios, de salas de tratamento, de salas de autópsia e anatomia patológica, e de patologia clínica e de laboratórios de investigação, com exceção dos presentes no Grupo IV ▪ Todo o material utilizado em diálise e peças anatómicas não identificáveis ▪ Resíduos resultantes da administração de sangue e derivados ▪ Sistemas utilizados na administração de soros e medicamentos, com exceção dos do Grupo IV ▪ Sacos coletores de fluidos orgânicos e respetivos sistemas ▪ Material ortopédico, fraldas e resguardos descartáveis contaminados ou com vestígios de sangue, e material de prótese retirado a doentes ▪ Material de proteção individual utilizado em cuidados de saúde e serviços de apoio geral, que entre em contacto com produtos contaminados
<u>Grupo IV – Resíduos Hospitalares Específicos e de Vários Tipos</u> São resíduos de incineração obrigatória	▪ Peças anatómicas identificáveis, fetos e placentas, até publicação de legislação específica ▪ Cadáveres de animais utilizados em experiências laboratoriais ▪ Materiais cortantes e perfurantes: agulhas, cateteres e material invasivo ▪ Produtos químicos e fármacos rejeitados não sujeitos a legislação específica ▪ Citostáticos e os materiais utilizados na sua manipulação e administração

Adaptado de: Despacho 242/96

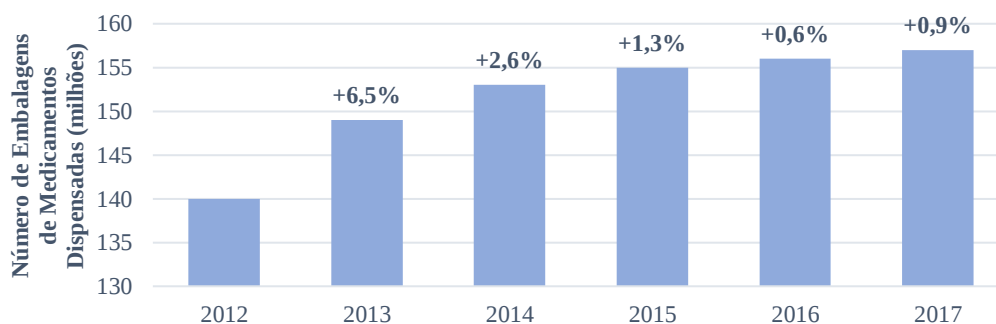
Capítulo 3 – Impacto Ambiental dos Resíduos Medicamentosos

3. Impacto Ambiental dos Resíduos dos Medicamentos

No último século, a utilização de fármacos aumentou de forma generalizada a nível mundial, e a previsão é de que o seu uso continue a aumentar devido ao desenvolvimento permanente de novos medicamentos que permitem curar doenças que têm sido descobertas recentemente, bem como condições anteriormente intratáveis. As indústrias farmacêuticas contribuíram de forma vital para o desenvolvimento de novos medicamentos, vacinas e tratamentos, e as inovações alcançadas permitiram melhorar a qualidade de vida dos pacientes e, consequentemente, aumentar a esperança média de vida das populações. Estes progressos levaram também à queda drástica das taxas de mortalidade por doenças como cancro, poliomielite, sarampo ou VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana (IFPMA, 2017).

As inovações e desenvolvimentos da indústria farmacêutica permitiram que o custo de cada medicamento tenha vindo a reduzir progressivamente, melhorando a possibilidade de acesso a medicamentos, mas levando também ao aumento de forma drástica dos níveis de consumo de medicamentos, tanto a nível doméstico, como veterinário ou hospitalar. Em Portugal, como se pode observar no gráfico 4, o número de embalagens de medicamentos dispensadas tem vindo a aumentar ao longo dos anos, representando um crescimento total de 11,9% entre 2012 e 2017 (Infarmed, 2017).

Gráfico 4. Evolução do Número de Embalagens de Medicamentos Dispensadas no Mercado do Serviço Nacional de Saúde entre 2012 e 2017

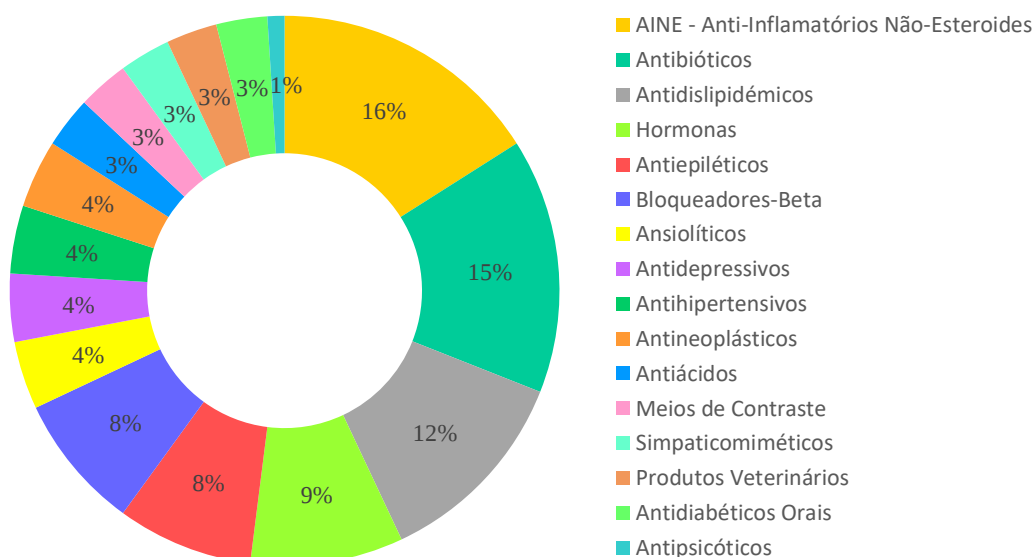


Fonte: Adaptado de Infarmed, 2017

O aumento exponencial do consumo de medicamentos levou a que a presença destes resíduos no meio ambiente se tenha tornado num assunto bastante discutido e de crescente preocupação mundial, pois contaminam o meio ambiente através das mais diversas vias, contribuindo em muito para o crescimento da poluição ambiental. Os resíduos medicamentosos

têm o potencial de se bioacumular em organismos de diferentes níveis tróficos, tornando-se assim numa ameaça importante para a vida selvagem, e criando problemas até para estações de tratamento de águas de uso doméstico. Num estudo realizado, Santos et al. (2010) analisaram os dados relativos a 134 artigos publicados entre 1997 e 2009, concluindo que as seis classes de medicamentos com maior presença no ambiente são: AINE, antibióticos, antidiabéticos, hormonas, antiepiléticos e bloqueadores-beta. No gráfico 5, pode observar-se as várias classes terapêuticas detetadas, e o peso que cada uma representa em percentagem relativa.

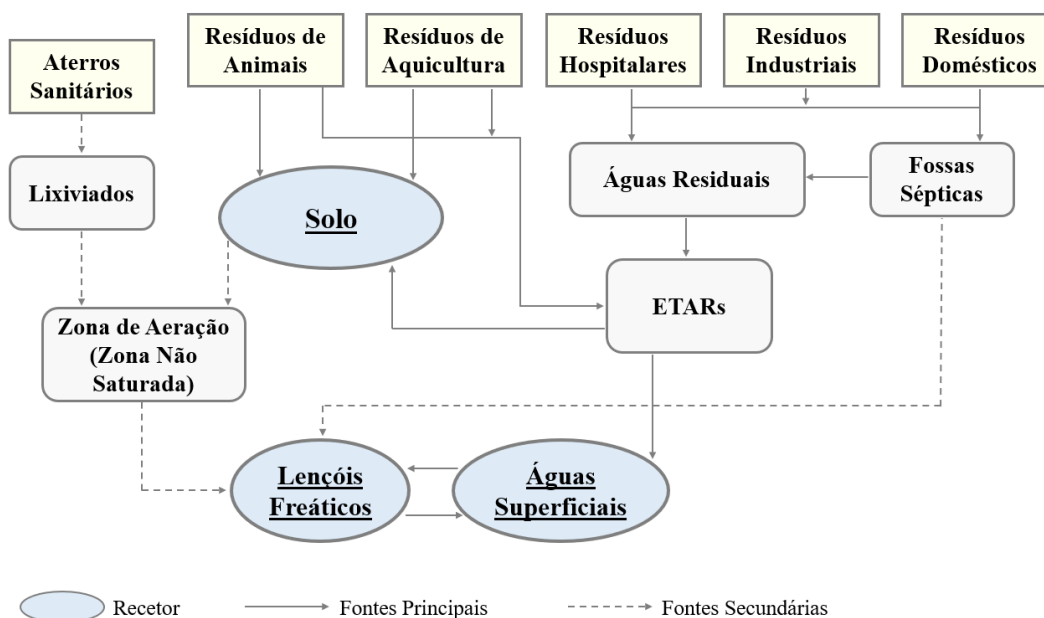
Gráfico 5. Classes Terapêuticas Detetadas no Ambiente, Expressas em Percentagem Relativa



Fonte: Adaptado de Santos et al., 2010

Atualmente, a presença destes produtos nos ecossistemas a nível mundial e a sua ampla disseminação em baixas concentrações, principalmente no meio aquático, começou a levantar a possibilidade destas contaminações terem impactos negativos tanto para as diferentes espécies que constituem o planeta, como para a saúde pública. Os resíduos resultantes dos medicamentos podem seguir diversas rotas até ao meio ambiente (figura 4), sendo que de seguida serão abordados os impactos que estes resíduos têm no solo, na água e nas diferentes espécies presentes nos ecossistemas (Gómez, Bueno, Lacorte, Fernández-Alba, & Agüera, 2007; Kemper, 2008; Loos, Wollgast, Huber, & Hanke, 2007; Stumpf, Ternes, Wilken, Rodrigues, & Baumann, 1999; Verenitch, Lowe, & Mazumder, 2006; Weigel, Kuhlmann, & Hühnerfuss, 2002).

Figura 4. Fontes de Contaminação e Principais Destinos dos Resíduos Farmacêuticos



Fonte: Adaptado de Li et al., 2014

3.1. Impacto no Solo

Apesar da principal via de entrada de resíduos medicamentosos no ambiente ser o meio aquático, o solo representa também uma via de entrada importante destes resíduos, e à qual deve ser dada especial atenção. Por um lado, a deposição de estrume contaminado como fertilizante em processos agrícolas, a contaminação direta do solo com fezes e urina de animais, ou o uso de água residual recuperada para fins de irrigação contribui de forma significativa para a contaminação do solo. Por outro, o solo torna-se num reservatório de resíduos farmacêuticos, que se podem disseminar para águas superficiais nas proximidades, por intermédio de vários processos, como por exemplo através da lixiviação, da contaminação de aquíferos, de escoamentos superficiais ou da erosão dos solos. Devido à deteção de resíduos farmacêuticos nos solos, têm-se levantado questões relacionadas com a incorporação destas substâncias nos organismos que se encontram no solo e, posteriormente, em alimentos para consumo humano, representando um risco para a saúde humana e para a saúde dos seres vivos das diferentes cadeias alimentares (Dalkmann et al., 2012; Durán-Alvarez, Becerril-Bravo, Castro, Jiménez, & Gibson, 2009; Hamscher et al., 2002; Kinney, Furlong, Werner, & Cahill, 2006; Nunes, 2010).

Segundo vários estudos, os seis fármacos mais comumente encontrados no solo são antibióticos (trimetoprim, sulfadiazina e triclosan), analgésicos (ibuprofeno e diclofenac), e antiepiléticos (carbamazepina). Na verdade, a carbamazepina foi o composto mais frequentemente detetado no solo, apesar das concentrações de fármacos encontradas no solo terem sido na sua maioria bastante inferiores às encontradas nos meios aquáticos. As concentrações mais elevadas de resíduos farmacêuticos nos solos foram geralmente observadas em locais onde as concentrações nas águas superficiais também eram altas (Chen et al., 2011; Gibson, Durán-Álvarez, Estrada, Chávez, & Cisneros, 2010; Ho, Zakaria, Latif, & Saari, 2012; Kinney et al., 2008; Wu, Spongberg, Witter, Fang, & Czajkowski, 2010).

Chefetz, Mualem e Ben-Ari (2008) concluíram que a carbamazepina e o diclofenac podem ser classificados como compostos lentos-móveis em camadas de solo ricas em matéria orgânica. Quando estes compostos são introduzidos em solos pobres em matéria orgânica, a sua mobilidade aumenta consideravelmente e, conseqüentemente, são transportados para águas subterrâneas muito mais facilmente. Hamscher et al. (2002) identificaram a presença de tetraciclina (antibiótico) em solos fertilizados com estrume líquido, tendo sido detetada em níveis significativos. Na primeira camada do solo (0-10 cm de profundidade) a concentração média mais elevada detetada foi de 86.2 µg/kg, na segunda camada (10-20 cm de profundidade) a concentração média mais elevada foi de 198.7 µg/kg, e na terceira e última camada (20-30 cm de profundidade) foi de 171.7 µg/kg. Pôde assim concluir-se que as consecutivas fertilizações do solo com estrume líquido contaminado, proveniente das fezes e urina de animais medicados com tetraciclina, provocam a entrada do fármaco no meio ambiente em concentrações significativas. Após a sua deposição no solo, este composto persiste e acumula-se no solo, criando potenciais riscos ambientais.

Também Carter, Ryan e Boxall (2016) demonstraram que as propriedades do solo têm influência na absorção de fármacos (carbamazepina, diclofenac, fluoxetina e orlistat) pela minhoca *Eisenia fetida*, tendo sido registados diferentes níveis de absorção e acumulação de fármacos nas minhocas, dependendo da influência do tipo de solo. Para além disso, foi possível demonstrar que o pH de alguns tipos de solo se foi alterando ao longo do tempo, e até mesmo o pH interno das minhocas se alterou devido à presença destas substâncias químicas. Isto demonstra que a combinação das propriedades do solo e das propriedades físico-químicas dos

produtos farmacêuticos é importante para poder prever a absorção dos solos e das minhocas (Carter, Ryan e Boxall, 2016).

3.2. Impacto na Água

A detecção de compostos desreguladores endócrinos, de API e de PHCP em efluentes e afluentes de águas residuais, em águas superficiais, em lençóis freáticos, em fontes de água potável, e até em algumas águas tratadas para consumo, aumentaram as preocupações com os seus potenciais efeitos adversos, e com o seu impacto ecológico e humano. Na verdade, as águas residuais apresentam-se como a principal via de entrada de resíduos medicamentosos no meio ambiente, compostas na sua maioria por efluentes domésticos, industriais e hospitalares, sendo que na última década o número de artigos sobre a análise de drogas e de produtos farmacêuticos na água aumentou consideravelmente (Cooper, Siewicki, & Phillips, 2008; Fick et al., 2009; Kolpin et al., 2002; Lindqvist, Tuhkanen, & Kronberg, 2005; Lishman et al., 2006; Loraine & Pettigrove, 2006; Stackelberg, Furlong, Meyer, Zaugg, Henderson, & Reissman, 2004; Yang et al., 2017).

Após a administração de fármacos, estes são parcialmente eliminados para águas residuais através da urina e fezes dos seres humanos e dos animais. Estas águas são posteriormente tratadas em ETAR, e apesar de apresentarem uma taxa elevada de eliminação de resíduos medicamentosos, vários estudos demonstram que não se conseguem remover por completo todos os fármacos e os seus metabólitos, permitindo assim a sua entrada no meio ambiente (Behera, Kim, Oh, & Park, 2011; Gracia-Lor, Sancho, Serrano, & Hernández, 2012; Heberer, Reddersen, & Mechlinski, 2002; Jelic et al., 2011; Kosma, Lambropoulou, & Albanis, 2010; Petrović, Gonzalez, & Barceló, 2003; Verlicchi, Aukidy, & Zambello, 2012; Zorita, Mårtensson, & Mathiasson, 2009).

Apesar das ETAR serem descritas como uma das principais vias de entrada de produtos farmacêuticos no meio aquático, existem outras possíveis fontes de contaminação do meio aquático, como a descarga direta de águas residuais não tratadas para o meio ambiente através, por exemplo, do escoamento de fossas sépticas, os lixiviados de aterros sanitários de resíduos sólidos urbanos, a utilização de medicamentos na produção pecuária ou na aquicultura,

ou o uso de estrume ou de lama de ETAR como fertilizante na agricultura (Aust et al., 2008; Cole et al., 2009; Lin, Yu, & Lin, 2008; Pal et al., 2010; Thomaidi, Stasinakis, Borova, & Thomaidis, 2016; Topp et al., 2008).

Num estudo realizado em Portugal, foram detetados 27 fármacos e alguns dos seus metabólitos ao longo do rio Lis, e também nos afluentes de duas ETAR e nos efluentes que escoam no rio, em níveis até 1,3, 615 e 3,3 µg/L, respetivamente. Apesar da taxa de eliminação de resíduos durante os tratamentos de águas residuais ser elevada, os AINE e os analgésicos foram os grupos terapêuticos que mais contribuíram para a massa total de fármacos detetados no rio (81–92%), seguidos dos medicamentos psiquiátricos e dos antibióticos. Os efluentes das ETAR foram identificados como a maior fonte de contaminação do rio, embora também se tenham identificado outras possíveis fontes como efluentes de águas residuais não tratadas ou a produção pecuária, sendo que no geral, todas as possíveis fontes estão relacionadas com o metabolismo e a excreção de fármacos por seres humanos ou animais. Para além disso, e embora se tenha observado uma descida dos níveis de risco dos efluentes das ETAR para o rio Lis, ao analisar o potencial risco ecotoxicológico dos fármacos detetados, comprovou-se que os níveis de três antibióticos (sulfametoxazol, claritromicina e azitromicina), de dois AINE (acetaminofeno e diclofenaco) e de fluoxetina (antidepressivo) ultrapassavam os valores do limiar não tóxico, o que representa riscos potenciais para algas, dáfnias, e peixes (Paíga, Santos, Ramos, Jorge, Silva, & Delerue-Matos, 2016).

Por outro lado, as áreas costeiras são também propensas a conter concentrações de fármacos mais elevadas do que outras áreas do mar, dada a sua localização e a grande densidade de atividades económicas, nas quais se incluem o turismo, os portos comerciais e as marinas e docas. Neste contexto, um estudo em 14 praias do Norte de Portugal no período do verão mostrou a presença de sete fármacos e dois metabólitos do grupo dos AINE e dos analgésicos, em concentrações até 1227 µg/L. Ao avaliar o risco ambiental, os resultados mostraram que apenas o diclofenac tinha um quociente de risco superior a um para os peixes, sendo assim o único fármaco que representava um potencial risco para os organismos aquáticos. As concentrações de fármacos mais elevadas foram detetadas na área costeira da cidade do Porto, o que revela que as áreas mais densamente povoadas têm um impacto maior na poluição do mar. Para além disso, as maiores concentrações foram relatadas nos meses de agosto e setembro devido ao maior número de pessoas que frequentam estas áreas durante as férias de verão (Lolić,

Paíga, Santos, Ramos, Correia, & Delerue-Matos, 2015; Loos, Tavazzi, Paracchini, Canuti, & Weissteiner, 2013; Wille et al., 2010).

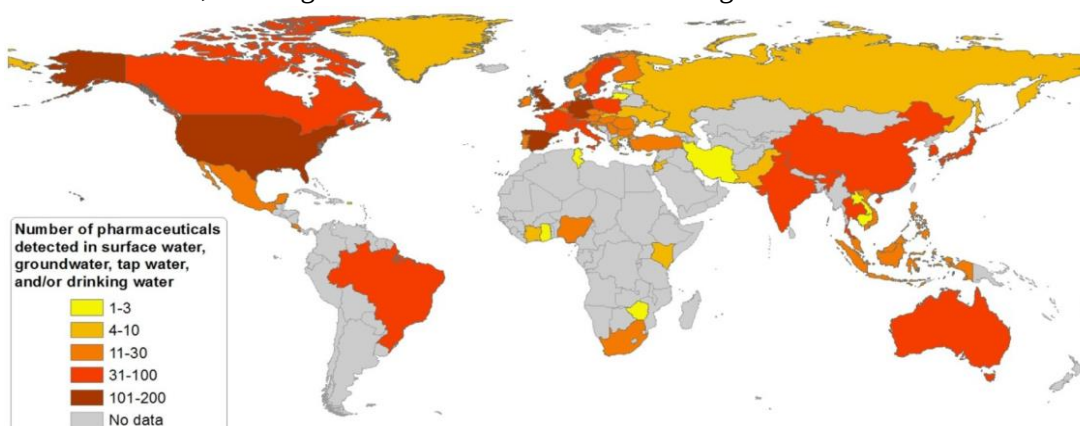
A preocupação com a poluição proveniente da produção de fármacos também tem aumentado significativamente, existindo diversos estudos que demonstram que alguns locais específicos de produção, nomeadamente na Índia e na China, contribuem para níveis de poluição ambiental elevados, e muito acima dos detetados anteriormente. Num estudo realizado numa estação de tratamento de efluentes na Índia que recebe os efluentes de cerca de 90 fábricas de medicamentos a granel, e também em poços de seis aldeias próximas da estação, foi possível demonstrar que a produção farmacêutica contamina severamente a água superficial, terrestre e potável da região investigada, representando riscos para a saúde humana e para os ecossistemas locais. Para além disso, foram detetados elevados níveis de antibióticos de amplo espectro, o que pode levar ao desenvolvimento de microrganismos resistentes aos antibióticos, apresentando-se como uma séria ameaça para a saúde humana global (Cui, Ji, & Ren, 2006; Fick et al., 2009; Larsson et al., 2007; Li, Yang, Hu, Ren, Zhang, & Li, 2008).

Atualmente podem-se encontrar fármacos nos mais diversos lugares, incluindo nos sedimentos, nas ETAR, nos efluentes hospitalares, nas águas superficiais, nas águas subterrâneas, na água potável, e até no ambiente ártico e na biota global. Na última década, têm sido relatados vários vestígios de produtos farmacêuticos no ciclo da água, tanto em águas superficiais, como em águas residuais ou em lençóis freáticos e, embora numa escala menor, em água potável, existindo também estudos que comprovam que estas substâncias podem persistir em ambientes aquáticos durante décadas (Kümmerer, 2010; Massmann, Sültenfuß, Dünnbier, Knappe, Taute, & Pekdeger, 2008).

A presença destas substâncias em água potável, ainda que detetada em concentrações muito baixas, tem-se tornado numa preocupação entre governos, reguladores e fornecedores de água potável, sociedade e outros órgãos interessados, em relação aos potenciais riscos que poderá ter para a saúde humana. De acordo com um relatório da OMS – Organização Mundial de Saúde – verificou-se que a probabilidade das concentrações analisadas na água potável apresentarem riscos para a saúde humana é bastante baixa, pois são detetadas em quantidades geralmente mais de mil vezes abaixo da menor dosagem clinicamente ativa. Contudo, não se pode afirmar que a longo prazo não represente qualquer risco para a saúde humana, pois ainda

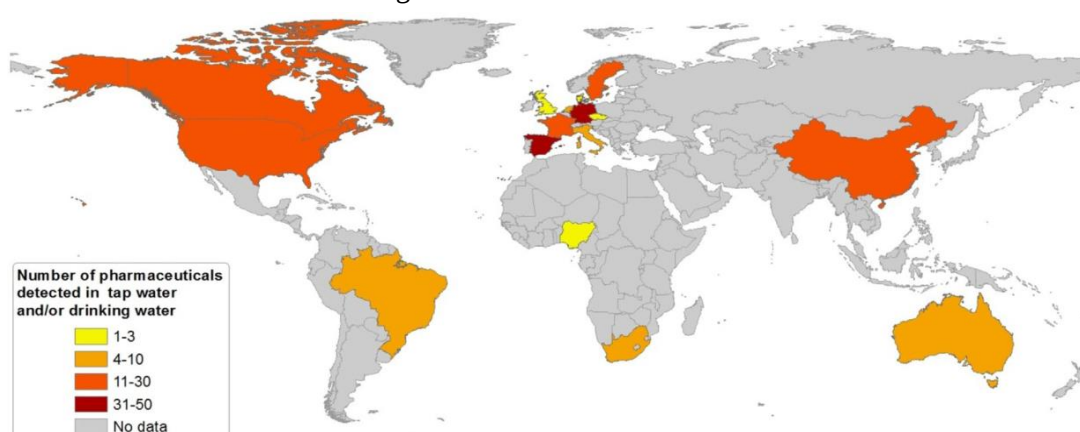
não existem estudos e conhecimentos suficientes que avaliem os riscos associados à exposição a baixas concentrações de resíduos farmacêuticos e aos efeitos combinados da mistura dos mesmos, sendo necessário realizar mais estudos que determinem quais as possíveis consequências da exposição a longo prazo para a saúde humana. Num estudo de revisão que abrangeu literatura de mais de mil artigos científicos, os autores analisaram as concentrações de substâncias farmacêuticas detetadas a nível mundial em diversos locais como, águas superficiais e subterrâneas, água potável, ou no estrume e no solo, tendo-se detetado substâncias em 71 países. Nas figuras 5 e 6 pode-se observar o número médio de substâncias farmacêuticas detetadas em águas superficiais e subterrâneas, e em água de consumo doméstico e/ou água potável (Beek et al., 2016; World Health Organization [WHO], 2012).

Figura 5. Número Médio de Substâncias Farmacêuticas Detetadas em Águas Superficiais, Subterrâneas, e em Água de Consumo Doméstico e/ou Água Potável a Nível Mundial



Fonte: Beek et al., 2016

Figura 6. Número de Substâncias Farmacêuticas Detetadas em Água de Consumo Doméstico e/ou Água Potável a Nível Mundial



Fonte: Beek et al., 2016

Mompelat, Bot e Thomas (2009) identificam os efluentes urbanos como a principal via emissora de fármacos a nível mundial, embora as emissões da produção industrial, dos

hospitais, e da agricultura e aquicultura também sejam importantes e tenham um peso significativo. Para além disso, defendem que os fármacos são um desafio global e que é necessário definir estratégias multissetoriais para prevenir, reduzir e gerir a entrada e a presença destas substâncias no meio ambiente. Na tabela 5 pode-se observar as concentrações dos compostos farmacêuticos que são detetadas com mais frequência na água de consumo doméstico a nível mundial.

Tabela 5. Concentrações de Fármacos e seus Metabólitos Detetadas em Águas de Consumo Doméstico a Nível Mundial

<u>Classe</u>	<u>Princípio Ativo</u>	<u>Concentração Máx. Detetada (ng/L)</u>	<u>País</u>
Antibióticos	Triclosan	734	EUA
Anticonvulsivos	Carbamazepina	24	Canadá
		140-258	EUA
		43,2	França
		60	Alemanha
	Fenitóina	1,3	EUA
	Primidona	40	Alemanha
Antidepressivos e Ansiolíticos	Amitriptilina	1,4	França
	Diazepam	10	Reino Unido
		23,5	Itália
	Meprobamato	5,9	EUA
Antineoplásticos	Bleomicina	13	Reino Unido
Meios de Contraste	Diatrizoato	1200	Alemanha
	Iopromida	<50	Alemanha
Antidislipídicos (Reguladores Lipídicos do Sangue)	Bezafibrato	27	Alemanha
	Ácido Clofíbrico	50-270	Alemanha
		5,3	Itália
AINE e Analgésicos	Gemfibrozil	70	Canadá
	Paracetamol	210,1	França
	Diclofenac	6-35	Alemanha
		2,5	França
	Ibuprofeno	3	Alemanha
		0,6	França
		8,5	Finlândia
		1350	EUA
	Cetoprofeno	8	Finlândia
		3	França
Analgésicos Opióides	Codeína	30	EUA
Estimulantes	Cafeína	60-119	EUA
		22,9	França

Fonte: Adaptado de Mompelat et al., 2009

Apesar de ainda existirem poucos dados sobre a ocorrência de produtos farmacêuticos em água de consumo doméstico, e a detecção destes compostos ser aparentemente fraca, isso não significa necessariamente que a água potável não se encontre contaminada. Na verdade, tal facto pode explicar-se pelas dificuldades analíticas que ainda persistem na detecção e na quantificação do nível de concentração muito reduzido (ng/L) dos compostos. Existem também outros fatores como as variações sazonais do consumo de medicamentos, a influência das marés e das estações do ano, as variações dos fluxos de água e de afluentes, ou as descargas de barragens, que também influenciam o grau de diluição dos compostos e que dificultam a sua detecção e quantificação. Por estas razões, foram apenas detetados 17 produtos farmacêuticos e 5 subprodutos em concentrações entre 1,4 e 1250 ng/L. A presença de diversos AINE em água potável pode estar diretamente ligada às suas altas taxas de consumo a nível mundial, sendo que a presença da carbamazepina está relacionada com a sua grande resistência à transformação durante todo o seu percurso pelo meio ambiente, incluindo nas ETAR. Por outro lado, devido ao seu baixo nível de lipofílicos, os meios de contraste são mais passíveis de serem detetados em água potável e, por essa razão, o composto com a maior concentração detetada foi o diatrizoato. Através dos diversos estudos analisados, é possível compreender a crescente preocupação relacionada com os resíduos de medicamentos no meio aquático, sendo um problema global que afeta não só os rios e os mares, mas também a água potável consumida (Madureira et al., 2010; Mompelat et al., 2009).

3.3. Impacto nos Diferentes Organismos

Apesar de não se considerar que a presença de resíduos farmacêuticos em água potável tenha riscos para a saúde humana, por ser detetada em concentrações muito baixas, não existem estudos suficientes que comprovem que a longo prazo este contacto não tem implicações negativas. Para além do contacto direto com águas contaminadas, os seres humanos podem também ser expostos a resíduos farmacêuticos na sua rotina alimentar, através de frutas e legumes pelo uso de estrume contaminado como fertilizante, e através de carne, peixe e de produtos lácteos pela administração de medicamentos durante a produção dos mesmos. Ainda assim, existem poucos estudos que avaliam os riscos e os efeitos que o contacto com estes resíduos pode ter na saúde humana (Halling-Sørensen, Nielsen, Lanzky, Ingerslev, Lützhøft, & Jørgensen, 1998; Lyons, 2014; WHO, 2012).

A resistência humana a antibióticos e a medicamentos com propriedades antibacterianas, antivirais ou desinfetantes, é também uma questão que tem vindo a merecer cada vez mais atenção, sendo bastante influenciada pela presença destes resíduos no meio ambiente. Isto leva ao desenvolvimento de bactérias multirresistentes na flora intestinal humana aos medicamentos existentes, levando a que no futuro os medicamentos sejam menos eficazes, e que as ações médicas como cirurgias de rotina ou partos possam representar riscos fatais (BIO Intelligence Service, 2013; Cooper et al., 2008; Fick et al., 2009; Guardabassi, Petersen, Olsen, & Dalsgaard, 1998).

De acordo com a OMS, a resistência bacteriana tornou-se num problema de saúde pública e ambiental a nível mundial, pois continuam a surgir e a provocar novos mecanismos de resistência, que levam a que os medicamentos se tornem menos eficazes, ameaçando a sua capacidade de tratar doenças infecciosas comuns. A resistência aos antibióticos é acelerada por fatores como o uso excessivo e inapropriado de antibióticos, a disponibilização destes medicamentos para compra sem receita médica, ou a prescrição em excesso, o que potencia o seu consumo por parte das populações e a sua disseminação no meio ambiente. Nos últimos anos a OMS tem apelado intensivamente para que as populações tenham um maior cuidado com a utilização destes medicamentos, e também a que os profissionais de saúde tenham mais atenção à sua prescrição, por forma a combater a resistência aos antibióticos, e a garantir que a prevenção e o tratamento de doenças infecciosas com medicamentos são eficazes (WHO, 2018).

Tabela 6. Variação Homóloga do Consumo de Antibióticos em Ambulatório em Portugal, entre 2016 e 2017

	ATC	Grupo de Medicamentos	2016	2017	Variação Homóloga
Utilização em DHD	J01	Antibióticos	21,42	20,77	- 3,0%
	J01 C	Penicilinas	12,58	12,28	- 2,4%
	J01 D	Outros antibióticos beta lactâmicos	1,51	1,47	- 2,3%
	J01 F	Macrólidos, Lincosamidas e Estreptograminas	3,08	2,92	- 5,2%
	J01 M	Quinolonas	1,91	1,74	- 8,4%
Utilização relativa no total de Antibióticos (J01)	J01 CE	Penicilinas sensíveis às lactamases beta	0,1%	0,1%	+ 3,7%
	J01 CR	Associações de penicilinas, incluindo inibidores de lactamases beta	44,2%	44,2%	0,0%
	J01 DD + J01 DE	Cefalosporinas 3ª geração + Cefalosporinas 4ª geração	0,8%	0,8%	- 1,9%
	J01 MA	Fluoroquinolonas	8,9%	8,4%	- 5,6%
Largo/Estreito Espectro	várias	(J01(CR+DC+DD+(F-FA01))) / (J01(CE+DB+FA01))	58,53	69,15	+ 18,1%

Fonte: Infarmed, 2017

Neste contexto, como se pode observar na tabela 6, em Portugal houve uma redução generalizada no tratamento de doenças em ambulatório com antibióticos de 3%, sendo importante salientar que a redução atinge os 8,4% no caso das quinolonas, um antibiótico de espectro largo que está associado a um maior volume de resistências, e que não é de primeira linha de utilização. Esta redução pode estar relacionada com um maior cuidado por parte dos profissionais de saúde nos medicamentos prescritos, e também com uma maior precaução dos cidadãos na sua utilização (Infarmed, 2017).

Como no geral as concentrações de medicamentos observadas são bastante reduzidas, os riscos para a saúde relacionam-se na maioria com os potenciais efeitos que derivam da exposição a longo prazo a doses reduzidas de diversos compostos. O impacto na saúde humana ainda é pouco evidente, tanto a curto como a longo prazo, e apesar de se realizarem cada vez mais estudos sobre o tema, ainda existem bastantes pontos a analisar que permitam compreender melhor quais os riscos associados a esta exposição, e de que forma é que se pode reduzir a poluição ambiental destes resíduos (Boxall et al., 2012; Daughton & Ternes, 1999).

No caso dos organismos presentes nos ecossistemas, o impacto da presença destes resíduos é mais evidente, existindo atualmente diversos estudos em que é feita uma avaliação do risco de exposição ambiental indireta a medicamentos, e que relatam os efeitos devastadores que estes produtos provocam na vida selvagem e no meio ambiente. Várias espécies de animais, como peixes e pássaros, já foram afetadas, e existem diversos efeitos que ocorrem na vida selvagem que ainda não são reconhecidos, especialmente em espécies de menor relevância (BIO Intelligence Service, 2013; Lyons, 2014).

Por exemplo, o abutre-indiano-de-dorso-branco (*gyps bengalensis*) foi uma espécie de aves bastante comum no subcontinente indiano, mas a partir da década de 90 começou a observar-se um declínio abrupto desta espécie. Após a realização de estudos, associou-se a alta mortalidade adulta e subadulta (5-86%) e os declínios populacionais da espécie (34-95%) entre 2000 e 2003, a problemas de insuficiência renal e de gota visceral. Os resultados comprovaram uma correlação direta dos resíduos de diclofenac com a insuficiência renal, mostrando que o uso veterinário deste anti-inflamatório foi possivelmente a principal causa da queda da espécie de abutres, dado que os animais mortos e tratados com este medicamento são normalmente deixados em áreas para serem consumidos por animais, nos quais se incluem os abutres. Outros

estudos mostram que a presença de substâncias estrogénicas em águas doces, nomeadamente a hormona natural 17 β -Estradiol e a hormona sintética 17-ethynylestradiol, levou à feminização dos peixes macho, afetando gravemente a sustentabilidade das populações de peixes selvagens (Kidd et al., 2007; Oaks et al., 2004; Routledge, Sheahan, Desbrow, Brighty, Waldock, & Sumpter, 1998).

Para além disso, existem também estudos que analisam os efeitos tóxicos de resíduos farmacêuticos em espécies como peixes, insetos, animais invertebrados, plantas ou microrganismos. Foi realizado um estudo em Portugal sobre o potencial de toxicidade de fármacos detetados no estuário do Rio Douro na espécie de peixes zebra, através da avaliação dos efeitos hepáticos que ocorrem no peixe após a exposição a certos fármacos, como a carbamazepina ou o propranolol, detetados no estuário do rio. Verificou-se que os compostos interferem tanto com a massa hepática (em machos e fêmeas), como com a histologia normal do fígado (nos machos), e que induzem a expressão hepática da Vitelogenina – Vg – revelada em machos, e alterações da enzima de biotransformação Citocromo P450 – CYP1A. A Vg é uma glicofosfolipoproteína de alto peso molecular, que fornece reservas energéticas para o desenvolvimento de embriões em organismos ovíparos, sendo normalmente produzida no fígado das fêmeas, através do estímulo de estrogénios e, posteriormente, retirada da circulação pelo ovário e incorporada nos oócitos maduros. Por sua vez, a indução do CYP1A no fígado de peixe é utilizada como um biomarcador de exposição a xenobióticos antropogénicos, sendo bastante útil para detetar contaminações químicas. Existem ainda outros estudos em peixes que mostram a bioacumulação de fármacos de grupos terapêuticos distintos no seu cérebro, fígado, rins, músculos, ou no plasma (Brooks et al., 2005; Collier, Anulacion, Stein, Goksøyr, & Varanasi, 1995; Lubzens, Young, Bobe, & Cerdà, 2010; Madureira, Rocha, Cruzeiro, Rodrigues, Monteiro, & Rocha, 2012; Marin & Matozzo, 2004; Ramirez et al., 2009; Stegeman, Schlezinger, Craddock, & Tillitt, 2001).

Wall e Strong (1987) descobriram que a ivermectina, um fármaco antiparasitário de amplo espectro administrada em muitos países a bovinos, cavalos, ovelhas e porcos, tem um efeito negativo nos insetos que degradam o estrume levando a que este processo de degradação seja mais lento, e que a duração dos efeitos após a exposição a este fármaco dependam da temperatura, da composição do solo e do tipo de gado. Lee e Arnold (1983) avaliaram o potencial impacto da deposição de resíduos farmacêuticos na lixeira de Puerto Rico,

demonstrando que estes resíduos eram tóxicos para muitos invertebrados. Apesar da toxicidade ter variado consoante cada amostra, a concentração tóxica observada no anfípode *Ampithoe valida* encontrou-se sempre entre 0,5% e 3,5%, sendo que concentrações mais elevadas levaram sempre à mortalidade entre 3 a 5 dias. Comprovaram também que os efeitos tóxicos neste anfípode aumentam com o aumento da duração de exposição e da concentração, e enquanto que com taxas de exposição inferiores a 2% os anfípodos sobreviviam por cerca de 8 semanas, acima de 3% representou uma taxa de mortalidade de 100% após 3 semanas.

Lagesson et al. (2016) avaliaram as concentrações de 5 fármacos em quatro grupos de invertebrados aquáticos (larvas de libelinha, larvas de lagarta, piolho da água e caracol *ramshorn*), observando diferenças significativas na sua capacidade de bioacumulação e absorção entre as diferentes espécies e fármacos. Foi detetado oxazepam, difenidramina e hidroxizina em todas as espécies, sendo que a hidroxizina (anti-histamínico) representou o grau de bioacumulação mais elevado. As concentrações mais elevadas foram detetadas no piolho da água e no caracol de *ramshorn*, indicando que organismos vivos que se encontram em níveis tróficos inferiores são os principais recetores dos fármacos. Apesar de ser ter verificado que as concentrações na biota diminuíram com o tempo em resposta à diminuição das concentrações de fármacos na água, a larva da lagarta mostrou um aumento das concentrações de oxazepam, difenidramina e hidroxizina durante todo o período de análise, o que mostra que os fármacos podem permanecer nos organismos aquáticos durante semanas e meses, podendo até mais tarde reentrar na cadeia alimentar.

Liu, Ying, Tao, Zhao, Yang e Zhao (2009) demonstraram que os efeitos toxicológicos de seis antibióticos – clortetraciclina, tetraciclina, tilosina, sulfametoxazol, sulfametazina e trimetoprim – na germinação e crescimento de sementes de plantas (aveia doce, arroz e pepino) no solo varia entre espécies, sendo que os últimos três fármacos foram os que se apresentaram mais tóxicos para o crescimento das plantas no solo. Para além disso, as plantas de aveia doce e arroz mostraram-se mais sensíveis aos compostos do que as plantas de pepino. Sanyal, Roy, Chowdhury e Banerjee (1993) destacam o potencial da atividade antimicrobiana do ibuprofeno contra certos fungos dermatófitos, ao observar que a bactéria *Staphylococcus aureus* é suscetível ao ibuprofeno. O crescimento da *Staphylococcus aureus* foi suprimido por concentrações de ibuprofeno superiores a 150 mg/L com um pH inicial de 7, enquanto que com um pH de 6, essas concentrações impediram o crescimento da bactéria. Lee e Arnold (1983)

descobriram que se os copépodes '*Temora turbinata*' forem criados em concentrações de resíduos farmacêuticos acima de 1ppm (parte por milhão), o seu tamanho adulto é menor, a produção de ovos é mais reduzida, e o crescimento apresenta um padrão anormal.

Capítulo 4 – Processos de Eliminação e de Degradação de Resíduos Medicamentosos

4. Processos de Eliminação e de Degradação de Resíduos Medicamentosos

Tendo em conta o impacto que os resíduos dos medicamentos têm no meio ambiente e nas diferentes espécies, a sua correta gestão e eliminação tornou-se também uma questão bastante discutida na atualidade, e à qual tem sido dada bastante importância. Apesar de grande parte destes resíduos ser descartado por vias que não são próprias para uma eliminação adequada, existem entidades específicas que são responsáveis pela gestão de determinados fluxos de resíduos medicamentosos. Algumas das principais vias de entrada destes resíduos resultam da utilização de produtos farmacêuticos pelos humanos e da sua excreção através da urina e das fezes, do descarte inadequado de medicamentos não utilizados ou fora da validade através da sanita ou do lixo doméstico, e da utilização de PHCP e do seu descarte, sendo que todos estes resíduos ou são encaminhados para ETAR através dos sistemas de esgotos de águas residuais, ou então são encaminhados para estações de tratamento de resíduos sólidos urbanos através do lixo doméstico. As ETAR são também responsáveis pelo tratamento dos efluentes gerados pelo comércio, serviços, indústrias e hospitais, seguindo a legislação definida para cada país (Boxall et al., 2012; Daughton & Ruhoy, 2009; HCWH, 2013; Kadam et al., 2016; Santos et al., 2010; Tong et al., 2011).

Para além das ETAR e das estações de tratamento de resíduos sólidos urbanos, os governos devem estabelecer sistemas de recolha e de descarte específicos para estes resíduos, e implementar normas e diretrizes rigorosas que conduzam à redução da carga ambiental dos medicamentos, e que garantam a segurança da saúde e do meio ambiente. Neste contexto, os profissionais de saúde, mais concretamente os farmacêuticos, desempenham um papel importante na consciencialização da população e na partilha de conhecimentos que permitam ao paciente descartar os seus medicamentos da forma mais adequada e segura. Tendo em conta a importância que a gestão destes resíduos representa, e a heterogeneidade de tratamentos existentes e aplicados em cada país, neste capítulo serão analisadas as principais formas de tratamento e eliminação de resíduos medicamentosos em Portugal (HCWH, 2013; Kadam et al., 2016).

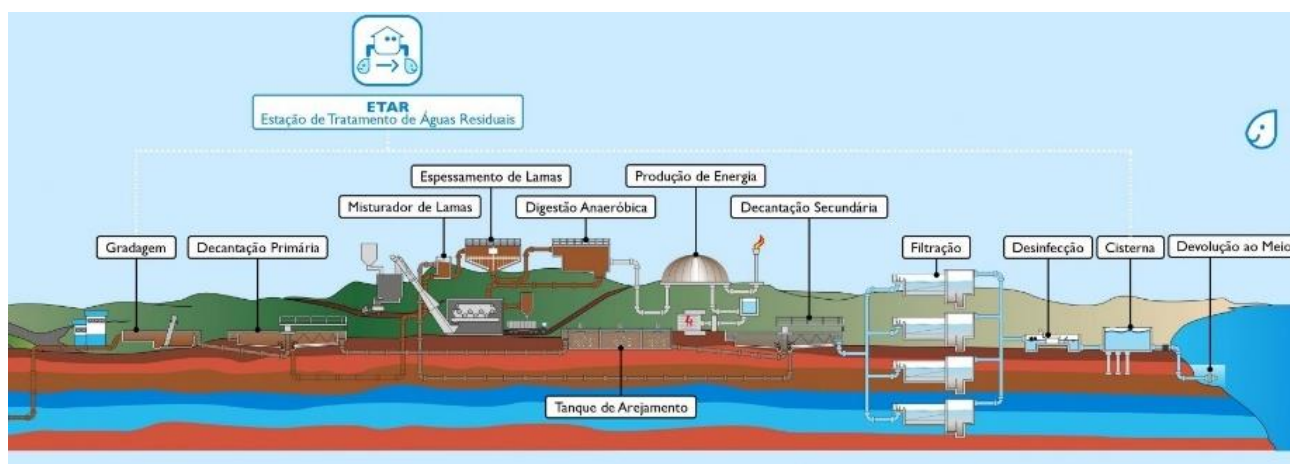
4.1. ETAR – Estações de Tratamento de Águas Residuais

As águas residuais, compostas na sua maioria por efluentes domésticos, industriais e hospitalares, são consideradas como a principal forma de entrada de resíduos medicamentosos nos ecossistemas aquáticos. Como a maioria dos resíduos humanos são encaminhados para ambientes aquáticos, estes são naturalmente mais suscetíveis a danos tóxicos causados pelos resíduos de fármacos. Para além dos resíduos farmacêuticos excretados através da urina e fezes humanas, o descarte indevido de medicamentos nas redes sanitárias e a utilização de PHCP e o seu descarte através das redes sanitárias domésticas, assumem-se também como principais vias de entrada destes resíduos nestas águas, que são posteriormente encaminhadas para ETAR (Aukidy, Verlicchi, & Voulvoulis, 2014; Cooper et al., 2008; Daughton & Ruhoy, 2009; Daughton & Ternes, 1999; Nunes, 2010; Petrović et al., 2003; Tong et al., 2011).

Embora as ETAR consigam eliminar um grande número de fármacos através de vários processos de tratamento de águas, diversos estudos mostram que nem todos os compostos são eliminados a 100%, detetando-se a presença de uma ampla variedade de resíduos medicamentosos em meios aquáticos, tais como antibióticos, reguladores lipídicos, anti-inflamatórios, meios de contraste, bloqueadores-beta ou contraceptivos em efluentes de ETAR (Behera et al., 2011; Comerton, Andrews, & Bagley, 2009; Daughton & Ternes, 1999; Gracia-Lor et al., 2012; Glassmeyer et al., 2005; Heberer, 2002; Heberer et al., 2002; Hernando, Mezcuá, Fernández-Alba, & Barceló, 2006; Jelic et al., 2011; Kosma et al., 2010; Petrović et al., 2003; Stackelberg et al., 2004; Ternes, 1998; Verlicchi et al., 2012; Vieno, Tuhkanen, & Leifkronberg, 2005; Zorita et al., 2009).

A água consumida no quotidiano é encaminhada pelos sistemas de drenagem de águas residuais até às ETAR, através das redes de coletores públicos, que recebem também as águas residuais geradas pelo comércio, serviços, indústrias e hospitais. Quando comparados com os efluentes domésticos, os efluentes hospitalares contêm concentrações de fármacos mais elevadas. Posteriormente, como se pode observar na figura 7, as ETAR executam diferentes tipos de tratamentos – preliminar, primário, secundário, terciário e tratamento de lamas – para poder devolver a água ao meio ambiente em condições seguras, havendo também situações particulares em que as águas são adicionalmente desinfetadas (Águas de Portugal, 2018; Kosma et al., 2010; Oliveira, Murphy, Mendola, Wong, Carlson, & Waring, 2015).

Figura 7. Principais Etapas de Tratamento das ETAR



Fonte: Águas de Portugal, 2018

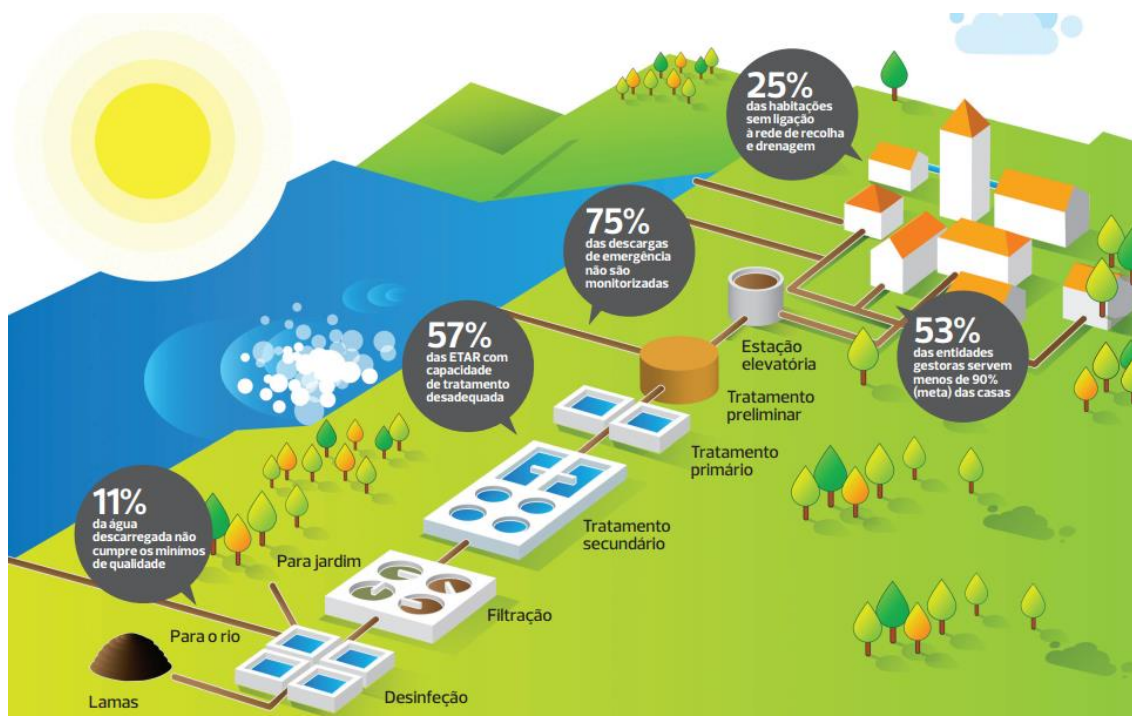
No tratamento preliminar são removidos sólidos de maiores dimensões, como o papel higiénico, cotonetes ou restos de comida. De seguida é realizada uma separação entre sólidos e líquidos através de floculação e sedimentação, que permite remover praticamente todos as partículas suspensas presentes na água residual (tratamento primário). As lamas primárias (resultantes dos sólidos sedimentados) são retiradas e encaminhadas para a linha de tratamento de lamas. No tratamento secundário, são realizados tratamentos biológicos (aeróbios ou anaeróbios) que utilizam bactérias para digerir a matéria orgânica existente, transformando-a em dióxido de carbono e novas células. As bactérias são utilizadas neste processo pois são microrganismos com capacidades elevadas para a degradação dos compostos. As lamas biológicas que resultam do tratamento e que se sedimentam no interior do decantador, são encaminhadas para a linha de tratamento de lamas. Por fim, no tratamento terciário procede-se à desinfecção e remoção de microrganismos patogénicos prejudiciais como bactérias e vírus, de resíduos medicamentosos, e de pesticidas, através de lagoas de maturação e nitrificação, podendo depois devolver esta água aos meios hídricos sem comprometer os ecossistemas e a saúde pública. Para além disso pode ainda proceder-se à remoção de poluentes específicos, através do uso de cloro, radiação ultravioleta ou ozono (Águas de Portugal, 2018; Deco Proteste, 2013; Boxall, 2004; Kümmerer, 2009).

A eliminação de resíduos farmacêuticos nas ETAR é influenciada pela natureza física e química dos compostos, e também pelas tecnologias utilizadas no tratamento, pelas condições climáticas, pela localização da ETAR, e pelo tempo de retenção hidráulica, sendo que quanto maior for o tempo de retenção, maior a eficiência da remoção de resíduos. Vieno et al. (2005)

estudaram as variações da presença de resíduos farmacêuticos nas várias estações do ano, observando que durante o inverno a taxa de eliminação diminui cerca de 25% quando comparada com a taxa registada na primavera ou verão, devido à redução da temperatura, o que afeta a eficiência dos tratamentos. Apesar disso, existem medicamentos como a carbamazepina, que apresentam concentrações semelhantes ao longo de todo o ano devido à sua baixa degradação (Boxall, 2004; Caliman & Gavrilescu, 2009; Fent, Weston, & Caminada, 2006; Heberer, 2002; Hua, Bennett, Maio, Metcalfe, & Letcher, 2006).

De forma geral, os fármacos que passam pelas ETAR processam-se de três formas: biodegradação total, onde a substância é mineralizada a dióxido de carbono e água; em caso de não se degradarem e serem lipofílicos, ficam retidos nas lamas que são posteriormente tratadas e utilizadas como adubo, por exemplo. No caso de não se degradarem e serem hidrofílicos, dissipam-se facilmente na água e chegam mesmo a afetar os efluentes das estações (Bound & Voulvoulis, 2005; Kümmerer, 2009; Halling-Sørensen et al., 1998).

Figura 8. Situação das ETAR em Portugal no ano de 2011



Fonte: Deco Proteste, 2013

Em Portugal, numa entrevista realizada pela Proteste em 2011, o Presidente da ERSAR – Entidade Reguladora dos Serviços de Águas e Resíduos – afirmou que nesse mesmo ano a

percentagem de águas residuais que apresentaram um tratamento adequado situou-se nos 78%, e que a eficácia das estações de tratamento em funcionamento ainda não era satisfatória. O mau desempenho observado deve-se em grande parte à falta de condições que respondam às necessidades de tratamento dos efluentes, à dimensão desadequada das estações ou à sua gestão incorreta, o que leva a que várias ETAR só tenham capacidade para realizar tratamentos preliminares, que apenas eliminam materiais como areias, papéis ou pedras. Nesse mesmo ano, observou-se ainda que cerca de 25% das habitações em Portugal não têm ligação a redes de recolha e drenagem, que 57% das ETAR não têm condições de tratamento adequadas para os todos os efluentes que recebem, e que 11% da água descarregada não cumpre os mínimos de qualidade definidos. Estes incumprimentos das normas da qualidade das águas, levaram a que no ano seguinte o país fosse condenado pelo Tribunal de Justiça da União Europeia (Deco Proteste, 2013).

4.2. Gestão de Resíduos Sólidos Urbanos

De acordo com o Decreto-Lei n.º 73/2011 de 17 de junho, considera-se que «resíduo urbano» é o “resíduo proveniente de habitações bem como outro resíduo que, pela sua natureza ou composição, seja semelhante ao resíduo proveniente de habitações” (DL 73/2011, Artigo 3º, p.3254). A gestão de Resíduos Sólidos Urbanos – RSU – tornou-se numa preocupação global e num grande problema para o ambiente e para a saúde humana, devido ao aumento exponencial de resíduos gerados, impulsionados pelo aumento da população, pela globalização, e pela alteração dos padrões de consumo. Uma das preocupações é o facto de o lixo doméstico ser depositado em aterros sanitários, o que leva a que os produtos farmacêuticos possam contaminar o solo, e até mesmo atingir águas subterrâneas ou superficiais (Sabbagh, Velis, Wilson, & Cheeseman, 2012; Santos et al., 2010).

Geralmente, os fármacos detetados nos RSU devem-se à deposição incorreta e voluntária destes compostos no lixo doméstico, que é posteriormente encaminhado para os aterros sanitários. Apesar destes compostos serem submetidos a processos de degradação biológica ou de adsorção nos aterros, alguns podem resistir e até infiltrar-se em águas subterrâneas ou em rios circundantes. Ainda assim, as concentrações de fármacos detetadas no solo são geralmente bastante baixas, quando comparadas com as detetadas em meios aquáticos

(Bound & Voulvoulis, 2005; Glassmeyer et al., 2009; Ho et al., 2012; Holm, Rügge, Bjerg, & Christensen, 1995; Musson & Townsend, 2009; Schwarzbauer, Heim, Brinker, & Littke, 2002).

Assim, no sentido de melhorar a gestão dos resíduos sólidos urbanos em Portugal, em 1997 foi aprovado o Plano Estratégico para os Resíduos Sólidos Urbanos – PERSU – para o período entre 1997 e 2007, que estabeleceu a organização, regulamentação, e infraestruturização do setor dos resíduos urbanos em Portugal, e que permitiu o encerramento das lixeiras, o desenvolvimento de sistemas de gestão de resíduos entre multimunicipais e intermunicipais, a construção de novas infraestruturas de valorização e eliminação de resíduos, entre muitos outros aspetos, levando a que o balanço da sua aplicação tenha sido positivo. Para além disso, serviu de base para a criação de fluxos especiais de gestão de resíduos, conduzindo à criação de legislação específica e ao licenciamento das respetivas entidades gestoras (Portaria n.º 187/2007).

Apesar do balanço positivo do plano, algumas das metas definidas não foram atingidas e, nesse sentido, foi criado em 2007 o PERSU II, para o período de 2007 a 2016, em Portugal Continental. Neste plano, são tidas em consideração as novas exigências formuladas a nível comunitário e nacional, procurando também diminuir algumas das limitações detetadas na execução do PERSU I, sendo que os seus principais objetivos passam por: reduzir, reutilizar e reciclar; separação na origem; diminuição da deposição em aterros; valorização energética dos resíduos não recicláveis; integração do ‘protocolo de Quioto’ na política de resíduos. A implementação deste segundo plano contribuiu para que, entre 2007 e 2012, tenham existido alterações importantes no setor, como a alteração da configuração dos sistemas de gestão de resíduos urbanos, o aumento no número de unidades de Tratamento Mecânico e Biológico destinadas à valorização orgânica e material de resíduos urbanos, ou a melhoria das redes de recolha seletiva, nomeadamente de ecopontos, ecocentros e circuitos de recolha porta-a-porta (Portaria n.º 187-A/2014).

Contudo, em 2012 a implementação do plano foi submetida a uma avaliação, revelando que os resultados atingidos eram negativos, devido à deposição predominante de resíduos em aterros, e à baixa recolha seletiva de resíduos urbanos. Isso levou à reformulação do plano, tendo sido implementado em 2014 o PERSU 2020 para o período de 2014 a 2020, em Portugal Continental. Os objetivos propostos no novo plano dão ênfase à gestão dos resíduos

em prol da sustentabilidade ambiental, económica e social do país, com o objetivo de minimizar o seu impacto ambiental e de tirar proveitos socioeconómicos. Desta forma, os princípios básicos da gestão dos RSU em Portugal passam a ser a prevenção, tratamento, educação e reciclagem (Portaria n.º 187-A/2014).

Apesar de ainda existir um longo percurso para atingir os resultados ideais, nas últimas décadas, a gestão de RSU em Portugal tem-se vindo a alterar de forma positiva, devido à entrada em vigor de legislação adequada e que regula o setor, e ao aparecimento de entidades encarregues da gestão destes resíduos. Para além disso, e tendo em conta a importância dada à reutilização e à reciclagem neste novo plano, é fundamental a aposta em recolhas seletivas, e em fornecer informações aos cidadãos sobre a reciclagem, os seus processos e as suas vantagens, fomentando a sua participação ativa na realização de reciclagem (Instituto do Ambiente e Desenvolvimento, 2014).

4.3. Gestão de Resíduos Hospitalares

Os hospitais e os seus efluentes são caracterizados pela presença considerável de resíduos farmacêuticos, sendo que alguns dos fármacos utilizados a nível hospitalar libertam compostos que são capazes de se ligar a halogéneos, e de formar compostos tóxicos, persistentes e passíveis de sofrer bioacumulação ao longo das cadeias tróficas. Os efluentes de instalações hospitalares contêm substâncias como fármacos anticancerígenos, que normalmente não são eliminadas nas estações de tratamento, e que podem exercer atividades mutagénicas e carcinogénicas (Kümmerer, Erbe, Gartiser, & Brinker, 1998; Steger-Hartmann, Kümmerer, & Hartmann, 1997).

Na União Europeia, cerca de 10% dos medicamentos detetados em afluentes urbanos advêm de hospitais, e também em Portugal já existem estudos que mostram que os efluentes hospitalares contribuem significativamente para o total de produtos farmacêuticos detetados no ambiente. Atualmente existe uma consciência de que as descargas de efluentes hospitalares contribuem para a contaminação ambiental, e de que a gestão adequada dos seus resíduos é um desafio constante (Kümmerer, 2009; Pereira, Silva, Meisel, Lino, & Pena, 2015; Santos et al., 2013; Silva, Pereira, Meisel, Lino, & Pena, 2014).

Em Portugal, desde os anos 90 que se denotou um aumento da necessidade de gerir corretamente os Resíduos Hospitalares – RH – devido à crescente produção dos mesmos e à complexidade da sua composição, aos potenciais riscos associados, e à perigosidade tanto para a saúde como para o meio ambiente. No sentido de melhorar a gestão deste setor, em 1999 foi aprovado o Plano Estratégico dos Resíduos Hospitalares (PERH) 1999-2005, tendo sido o primeiro plano a nível nacional relacionado com a área dos resíduos hospitalares (APA, Direção Geral da Saúde, & Direção Geral de Veterinária, 2011).

Após a conclusão do período estabelecido para o plano, e visando uma melhoria contínua da gestão destes resíduos, foi assim aprovado o PERH 2011-2016 pela Portaria n.º 43/2011, de 20 de janeiro, tendo como base os objetivos e planos definidos no período anterior, e ajustando-os ao período atual e às perspetivas futuras. Com base nos objetivos estabelecidos, este plano divide-se em cinco eixos estratégicos:

- Eixo I – Prevenção: visa prevenir a produção de resíduos e a sua perigosidade, através da implementação de padrões de produção, consumo e gestão responsáveis;
- Eixo II – Informação, Conhecimento e Inovação: procura constantemente novos métodos, produtos e processos, que permitam encontrar soluções melhores e mais eficazes tanto a nível técnico como económico;
- Eixo III – Sensibilização, Formação e Educação: por um lado, visa a preparação adequada dos intervenientes em processos de gestão de resíduos, garantindo a sua segurança e a eficiência do seu trabalho e, por outro lado, visa a difusão da informação pela população;
- Eixo IV – Operacionalização da Gestão: tem como princípios a responsabilidade pela gestão de resíduos, a prevenção e redução, a hierarquia das operações de gestão de resíduos, a autossuficiência e a proximidade, a regulação da gestão de resíduos e a equivalência;
- Eixo V – Acompanhamento e Controlo: visa o desenvolvimento de ações de controlo e de inspeção e fiscalização periódicas, para garantir a adequada gestão dos resíduos e a eficácia dos tratamentos e da qualidade dos mesmos (Portaria n.º 43/2011).

No que diz respeito à gestão e ao tratamento destes resíduos, de acordo com o Despacho 242/96, de 13 de agosto, os RH são objeto de tratamento consoante o grupo a que pertencem e o grau de perigosidade que apresentam. A escolha dos processos de tratamento e das tecnologias a utilizar para cada tipo de RH deve basear-se nas características dos resíduos, com as características que resultam do resíduo após tratamento, com a eficácia do processo, e também com os potenciais impactos que pode ter no ambiente. As tecnologias de tratamento podem ser divididas em processos de desinfecção, que têm como objetivo a eliminação do potencial infeccioso, gerando um resíduo seguro, ou de incineração, que eliminam por completo qualquer partícula do resíduo. Neste contexto, na tabela 7 são apresentados os tipos de tratamento final a que cada grupo tem de obedecer, e na tabela 8 são apresentadas as principais vantagens e desvantagens das diferentes tecnologias de tratamento de resíduos (APA et al., 2011; Despacho 242/96).

Tabela 7. Classificação dos Resíduos Hospitalares por Grupos e por Tipo de Tratamento Final

<u>Classificação dos Resíduos Hospitalares</u>		<u>Designação</u>	<u>Tratamento Final</u>
Resíduos Não Perigosos	<u>Grupo I</u>	Resíduos equiparados a urbanos	• Deposição em Aterros Sanitários; • Valorização (reciclagem, compostagem, digestão, anaeróbia, etc.)
	<u>Grupo II</u>	Resíduos hospitalares não perigosos	
Resíduos Perigosos	<u>Grupo III</u>	Resíduos hospitalares com riscos biológicos	• Autoclavagem e deposição em aterros sanitários
	<u>Grupo IV</u>	Resíduos hospitalares específicos	• Incineração

Fonte: Adaptado do Despacho 242/96

Tabela 8. Síntese das Vantagens e Desvantagens das Principais Tecnologias de Tratamento de Resíduos Hospitalares

	<u>Tecnologias</u>	<u>Vantagens</u>	<u>Desvantagens</u>
<u>Descontaminação</u>	Autoclavagem	▪ Simples de operar ▪ Custos de investimento e exploração baixos	▪ Não aplicável a todos os tipos de resíduos ▪ Produz efluentes líquidos
	Desinfecção Química	▪ Processo rápido ▪ Custo de alguns desinfetantes muito baixo ▪ Ausência de odores	▪ Não aplicável a todos os tipos de resíduos ▪ Custos de investimento elevados ▪ Fraca redução do volume de resíduos ▪ Uso de produtos químicos ▪ Produção de efluentes líquidos ▪ Emissões atmosféricas não caracterizadas
	Microondas	▪ Redução do volume devido à etapa de trituração ▪ Resíduo incaracterizável após tratamento	▪ Custos de investimento elevados ▪ Não se aplica a todos os tipos de resíduos ▪ Produção de efluentes líquidos ▪ Emissões atmosféricas não caracterizadas
	Ionização	▪ Radiação de elétrons em que o raio é orientado com exatidão	▪ Custos de investimento e exploração elevados ▪ Implica criação de unidades c/proteção para radiações ▪ Não aplicável a todos os tipos de resíduos ▪ Resíduos caracterizáveis após tratamento
<u>Incineração</u>	Incineração	▪ Reduz o volume do resíduo ▪ Resíduo incaracterizável após tratamento ▪ Eficaz para todos os tipos de resíduos ▪ Ausência de odores e potencial para recuperar/produzir energia	▪ Custos de investimento e exploração elevados ▪ Emissão de poluentes atmosféricos em caso de má operação
	Sistema de Plasma	▪ Material resultante valorizável ▪ Volume de resíduos reduzido a 80%	▪ Elevado investimento inicial ▪ Manutenção técnica complexa

Fonte: Adaptado de APA et al., 2011

Em Portugal, com a entrada em vigor do Decreto-Lei n.º 85/2005 de 28 de abril, que estabelece o regime legal da incineração e co-incineração de resíduos hospitalares, o desempenho da incineração relativamente à prevenção dos impactos secundários destes resíduos passou a considerar-se superior ao indicado. Os métodos de tratamento através de autoclavagem ou desinfeção química são adequados para os resíduos que apresentam potencial perigo de infeção, mas não para resíduos que na generalidade impliquem riscos e perigos químicos. Segundo o princípio da precaução, a incineração é o tratamento recomendado para este tipo de resíduos (APA et al., 2011).

Para além disso, de acordo com o Decreto-Lei n.º 73/2011 de 17 de junho, a “(...) responsabilidade pela gestão dos resíduos, incluindo os respetivos custos, cabe ao produtor inicial dos resíduos (...)” (DL 73/2011, Artigo 5º, p.3254), o que significa que cada unidade de prestação de cuidados de saúde é responsável pela gestão dos RH que produz. Estas unidades devem assegurar o tratamento dos resíduos, podendo recorrer a um comerciante ou a entidades licenciadas que realizem recolha ou tratamento de resíduos (DL 73/2011, Artigo 5º).

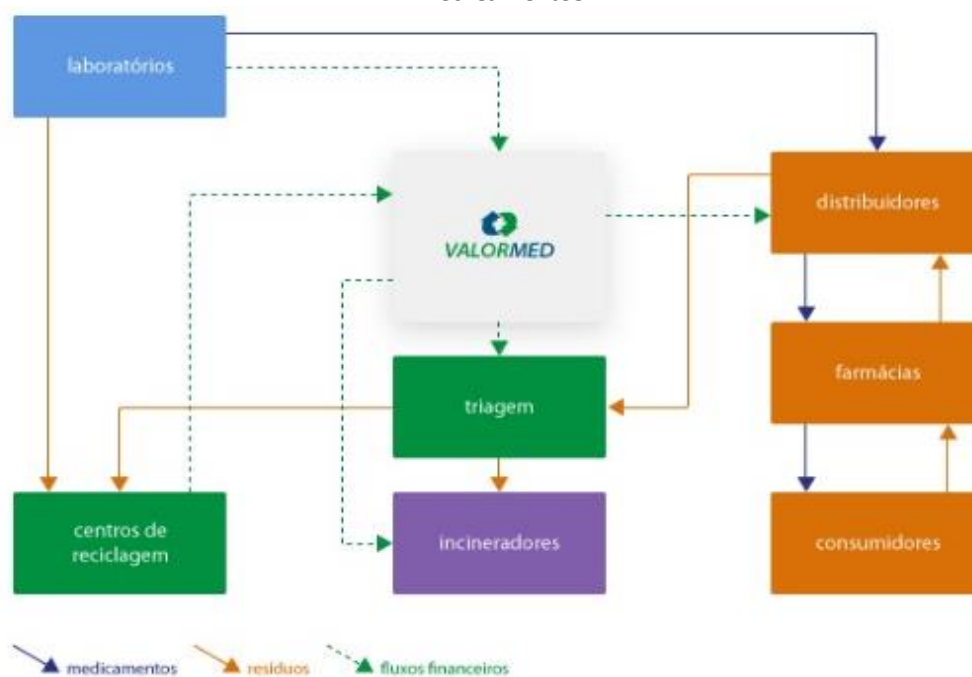
O Regime Geral de Gestão de Resíduos criou também um Sistema Integrado de Registo Eletrónico de Resíduos – SIRER – que integra as informações de todas as operações de gestão de RH, sendo que a classificação dos resíduos passou a ser realizada em conformidade com a Lista Europeia de Resíduos, publicada pela Decisão 2014/955/UE, de 18 de dezembro. Este sistema veio permitir a difusão de informações relativas aos RH gerados e geridos por unidades de produção e pelos operadores de gestão destes resíduos, de forma imediata e eficiente, melhorando e facilitando também a comunicação dentro do setor (Decisão 2014/955/UE).

4.4. VALORMED – Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos

Apesar do valor estimado do setor de medicamentos representar menos de 1% dos RSU produzidos em Portugal, com o objetivo de tornar os processos de recolha e de tratamento destes resíduos mais seguros, criou-se em 1999, a VALORMED - Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos – uma sociedade responsável pela gestão dos

resíduos de embalagens vazias e de medicamentos fora de uso, tutelada pela APA – Agência Portuguesa do Ambiente –, e constituída pela APIFARMA, ANF – Associação Nacional de Farmácias, e GROQUIFAR – Associação de Grossistas de Produtos Químicos e Farmacêuticos. A sua principal atividade passa pela gestão dos resíduos de embalagens e de medicamentos de uso humano e veterinário, através do SIGREM – Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos (Despacho 9592/2015; VALORMED, 2017; VALORMED, 2018).

Figura 9. Funcionamento do Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens de Medicamentos



Fonte: VALORMED, 2018

A Indústria Farmacêutica é responsável por produzir, acondicionar e embalar todos os medicamentos disponibilizados no mercado nacional, controlando de forma rigorosa todos os procedimentos relativos à sua atividade. As farmácias e os seus colaboradores são responsáveis por sensibilizar e esclarecer os cidadãos no ato de dispensa dos medicamentos, e funcionam também como pontos de entrega de resíduos de embalagens vazias e de medicamentos não utilizados ou fora da validade. Por sua vez, os distribuidores estão encarregues da recolha dos resíduos reciclados nas farmácias, enquanto realizam a distribuição de novas mercadorias (VALORMED, 2018).

As farmácias possuem contentores fornecidos pela VALORMED para que os cidadãos possam reciclar as embalagens vazias e os medicamentos fora de uso, que são posteriormente entregues a distribuidores de medicamentos que os transportam para um centro de triagem, onde após realizar a sua separação e classificação, são entregues a entidades gestoras de resíduos que são responsáveis pelo tratamento. Para além disso, as campanhas realizadas pela VALORMED através de ações diretas de informação nos meios de comunicação, incluindo televisão e rádio, e por meio de campanhas, têm contribuído para uma maior consciência e sensibilização da população em relação à necessidade de preservar e conservar o meio ambiente, e para um aumento contínuo do volume de resíduos reciclados. Em 2017, a VALORMED disponibilizou também 280 mil caixas de cartão reutilizáveis, como ilustra a figura 10, para oferecer aos utentes através das farmácias aderentes, para que os cidadãos possam realizar uma recolha doméstica segura dos medicamentos, entregando-os posteriormente numa farmácia (VALORMED, 2017).

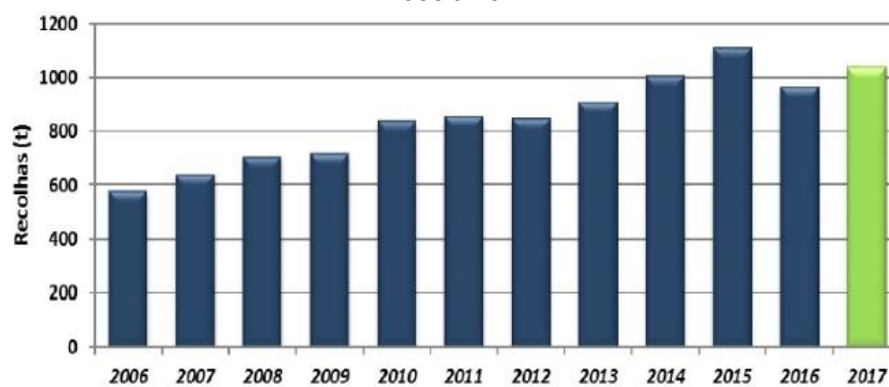
Figura 10. Caixa da VALORMED Oferecida aos Utes



Fonte: VALORMED, 2017

No gráfico 6 pode-se observar a evolução do volume de resíduos medicamentosos recolhidos em farmácias pelo SIGREM, concluindo que apesar da pequena redução da quantidade recolhida em 2016, desde 2006 a recolha destes resíduos aumentou cerca de 60%. Um dos principais fatores do sucesso da VALORMED é a participação de cerca de 98% das farmácias portuguesas no seu sistema. Atualmente, todo o material recolhido nas farmácias é enviado para o Centro de Triagem da VALORMED, onde os resíduos são separados e classificados, sendo posteriormente encaminhados para sistemas de reciclagem ou de tratamento adequado para recuperação de energia.

Gráfico 6. Evolução da Quantidade de Resíduos Medicamentosos Recolhidos pelo SIGREM, entre 2006 a 2017



Fonte: VALORMED, 2017

Capítulo 5 – O Que Pode Ser Feito: Estratégias para Reduzir a Poluição dos Medicamentos

5. O Que Pode Ser Feito: Estratégias para Reduzir a Poluição dos Medicamentos

Tal como foi relatado ao longo de toda a dissertação, os resíduos dos medicamentos podem ter um impacto negativo em diversos ecossistemas, e embora existam vários processos de gestão e de eliminação para as principais fontes de contaminação, há muitos aspetos que podem ser melhorados para reduzir a poluição medicamentosa a nível global, sendo necessário desenvolver estratégias e medidas adequadas, reformas políticas, e esquemas de incentivo e planos de ação para gerir os resíduos medicamentosos. Cada país deve reconhecer os seus problemas e necessidades, deve elaborar uma legislação específica e forte que regule a gestão e a eliminação segura dos resíduos de medicamentos, e deve fornecer apoios ou incentivos monetários às entidades envolvidas na produção, na utilização, e na eliminação destes resíduos, para reduzir o seu impacto no meio ambiente e os riscos de exposição a estas substâncias (Chartier et al., 2014; Wang, Howley, Boxall, & Rudd, 2016; Windfeld & Brooks, 2015).

Tendo em conta que as ETAR são uma das principais vias de entrada destes resíduos no meio ambiente e que a sua eficácia ainda não é satisfatória, deve-se identificar, desenvolver e promover novas tecnologias inovadoras de tratamento de águas residuais, procurando sempre aumentar a remoção eficiente dos produtos farmacêuticos. Também a nível da produção de medicamentos, deve ser feita uma reformulação da estrutura química e das propriedades dos medicamentos, para que se tornem mais facilmente biodegradáveis e inócuas para o ambiente, e deve-se reduzir a quantidade de medicamentos por embalagem, para evitar o seu desperdício. Para além disso, os médicos devem também passar a ter um maior cuidado com os tratamentos que definem para os pacientes, evitando prescrever medicamentos desnecessários ou em quantidades excessivas, e dando prioridade a medicamentos menos nocivos para o ambiente. Assim, ao reduzir a quantidade de medicamentos adquiridos em excesso, isso contribui também para a minimização da sua deposição no meio ambiente (Barnett-Itzhaki, Berman, Grotto, & Schwartzberg, 2016; HCWH, 2013).

Por outro lado, um dos grandes problemas também passa pelo descarte inadequado de medicamentos através do lixo doméstico ou da sanita. A este nível, os governos, as organizações não governamentais, as indústrias farmacêuticas, e os profissionais de saúde, mais concretamente os farmacêuticos, desempenham um papel fundamental na consciencialização

da população e na partilha de informações sobre os problemas ambientais criados pelos resíduos farmacêuticos no meio ambiente, e sobre as medidas que permitem ao paciente descartar os seus medicamentos da forma mais adequada e segura. Um melhor conhecimento público da importância da gestão destes resíduos contribuirá assim para um maior cumprimento das medidas legislativas estabelecidas, para a melhoria da implementação e da execução dos sistemas de recolha específicos, e também para a criação de outras soluções que reduzam os efeitos potenciais dos fármacos no ambiente (Barnett-Itzhaki et al., 2016; HCWH, 2013; Kadam et al., 2016).

É ainda fundamental a realização de campanhas educativas, de consciencialização e sensibilização ao uso racional do medicamento, e que esclareçam a população sobre os riscos que os produtos farmacêuticos representam para o ambiente e para a saúde, e sobre as formas como podem descartar corretamente os medicamentos que se encontram fora de validade ou inutilizados. Os grupos da Indústria Farmacêutica devem promover e patrocinar campanhas através de diversos canais de comunicação, e os profissionais de saúde, especialmente médicos, enfermeiros e farmacêuticos devem fornecer informações aos pacientes sobre o descarte seguro destes produtos. As campanhas educativas devem-se realizar em locais como farmácias, hospitais ou outras instituições de saúde, e até mesmo em escolas, devendo recorrer à utilização de cartazes e de folhetos para comunicar mais facilmente com os cidadãos. Estas campanhas devem: informar sobre os efeitos ambientais que os resíduos farmacêuticos têm; apelar à devolução dos produtos farmacêuticos através do sistema de recolha estabelecido a nível nacional; identificar os locais de recolha existentes na área; explicar o que acontece aos resíduos reciclados e os benefícios que o descarte correto e seguro representam para o ambiente (HCWH, 2013).

5.1. Campanha de Sensibilização Realizada no Estágio Curricular em Farmácia Hospitalar

No decorrer do estágio curricular em Farmácia Hospitalar realizado no Hospital da Luz, foi realizada uma campanha de sensibilização da população ao uso responsável do medicamento, em parceria com a Ordem dos Farmacêuticos.

O principal objetivo desta campanha foi estar mais perto da população, alertando-a para o uso racional do medicamento e, consequentemente, para os riscos que a incorreta automedicação ou que o descarte inadequado de medicamentos representam, tendo-se focado na transmissão/partilha de informações e no esclarecimento de dúvidas em relação a estes assuntos.

A campanha decorreu na área de acesso aos serviços de pediatria e reabilitação, o que permitiu que as pessoas abordadas apresentassem faixas etárias e características muito variadas. Na campanha foi utilizada uma mesa para colocar todos os materiais de apoio, bem como um televisor no qual foram projetados vídeos educativos sobre o tema. Os materiais de apoio à campanha, onde se incluíram crachás, folhetos informativos, marcadores de livros, entre outros, para além de serem apelativos pelas cores e design utilizados, e de apresentarem um caráter estético, possuíam um teor bastante educativo (Anexo I). Estes materiais eram oferecidos às pessoas que os solicitavam ou aquando da abordagem às mesmas, onde era explicado o propósito da campanha e eram esclarecidas dúvidas que existissem. Durante a campanha disponibilizou-se também uma caixa da VALORMED para os utentes entregarem os seus medicamentos fora de validade ou inutilizados, tendo-se distribuído também algumas caixas para levarem para casa.

Para além disso, após a apresentação do tema e do material de apoio, os farmacêuticos realizaram também um curto inquérito de satisfação (Anexo II), para compreender melhor a opinião dos utentes em relação ao tema da campanha.

No total foram distribuídos 194 inquéritos, 60 dos quais detiveram comentários (sugestões ou observações). Ao observar o universo total abordado, verificou-se que a maioria dos inquiridos (72%) são do sexo feminino, e que cerca de 41% apresentam-se numa faixa etária entre os 26 e os 40 anos (gráfico 7 e 8).

Gráfico 7. Número de Inquiridos por Sexo

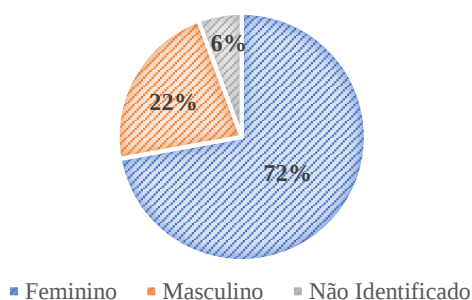
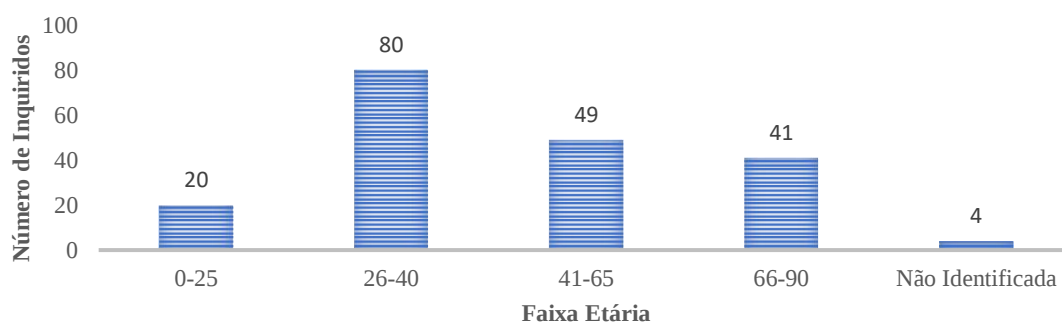
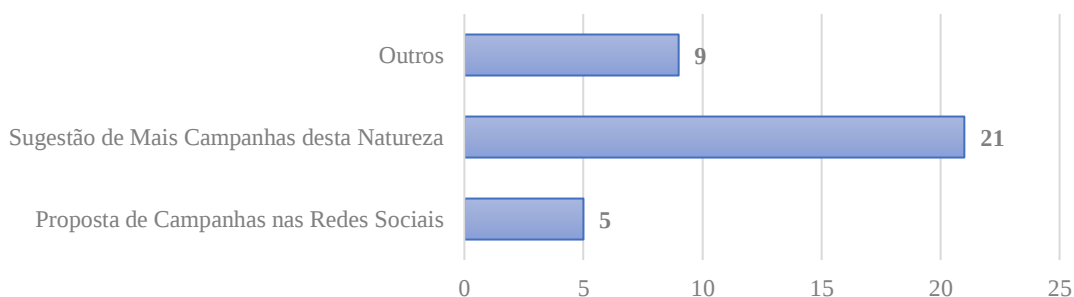


Gráfico 8. Número de Inquiridos por Faixa Etária



Relativamente às questões apresentadas nos inquéritos, 84% dos inquiridos afirmaram ser a primeira vez que os abordavam sobre o uso racional do medicamento, e a totalidade dos inquiridos afirmou que iniciativas de sensibilização deste cariz são importantes e devem ser levadas a cabo. Quanto aos comentários deixados pelos inquiridos, 57% foram observacionais, e os restantes traduziram-se em sugestões passíveis de serem implementadas. Destas, sobressaíram as sugestões relacionadas com a elaboração de mais campanhas desta natureza, não só a nível hospitalar como a nível escolar, e com propostas para integrar a campanha nas redes sociais (gráfico 9).

Gráfico 9. Natureza dos Comentários Realizados no Inquérito de Satisfação



Os resultados do inquérito levam à conclusão que deve ser feito um investimento contínuo na realização destas campanhas pois permitem que o utente se informe e esclareça em relação à correta gestão dos resíduos farmacêuticos. Observou-se também que muitos dos inquiridos sugerem o recurso às redes sociais para promover e divulgar as campanhas, devendo-se apostar na realização de mais campanhas através destes meios, pois para além de alcançarem um maior número de pessoas, permitem comunicar de forma constante com os cidadãos, e atualizar as informações constantemente para que as pessoas se mantenham informadas de todas as novidades relacionadas com o tema.

Conclusão

Como se verificou ao longo de toda a dissertação, a presença de resíduos farmacêuticos no meio ambiente é um tema que tem causado cada vez mais preocupação a nível mundial, tendo em conta o aumento exponencial da utilização de produtos farmacêuticos e de produtos de higiene e cuidado pessoal e, por consequente, o aumento de resíduos farmacêuticos detetados no meio ambiente. Apesar da utilização de medicamentos se assumir como fundamental para a saúde humana e animal, a natureza destes compostos faz com que estas substâncias acabem por ter efeitos negativos nos diversos ecossistemas e nas espécies que os habitam.

Observou-se que existem dois grandes grupos de compostos farmacêuticos – Poluentes Orgânicos Emergentes e Active Pharmaceutical Ingredients – sendo que as principais fontes de contaminação do meio ambiente com estas substâncias advêm do uso humano de medicamentos, do descarte inadequado de medicamentos, do uso veterinário, agrário e em aquacultura, do uso hospitalar e das produções industriais. Por outro lado, para além dos medicamentos utilizados para fins terapêuticos, existem outros compostos que são igualmente encontrados no meio ambiente, como os Produtos de Higiene e Cuidado Pessoal, que representam uma ampla classe de produtos utilizados diariamente a nível mundial, e que são descarregados no meio ambiente de diversas formas e em quantidades elevadas.

A nível das fontes de contaminação analisadas, um dos principais fatores que contribuiu para o aumento dos resíduos de medicamentos no meio ambiente foi o seu consumo por parte do homem, devido à sua excreção, e através do descarte inadequado de medicamentos e da utilização de produtos de higiene e cuidado pessoal. Para além disso, a utilização de fármacos aumentou consideravelmente nos hospitais e em unidades de saúde, o que fez com que os seus efluentes se tenham tornado numa grande fonte de contaminação para o ambiente.

A nível veterinário, a utilização dos medicamentos também aumentou consideravelmente, o que por um lado teve um papel fundamental na qualidade de vida dos animais e na qualidade da produção mundial de alimentos para consumo humano, mas por outro, devido à sua constante utilização e em grandes quantidades, fez com que estes medicamentos tenham começado a ser detetados em diversos ecossistemas, representando um impacto acentuado para os mesmos e para as espécies que os habitam.

Também as emissões diretas das fábricas de produção de medicamentos apresentam-se como uma grande fonte de poluição ambiental, sendo que os riscos ambientais associados ao fabrico de medicamentos compreendem níveis de toxicidade mais elevados e consequências ambientais mais severas. Tendo em conta o volume das emissões provenientes de fábricas, torna-se claro que deve ser feito um investimento na melhoria das tecnologias utilizadas no fabrico destes compostos por forma a reduzir as descargas das fábricas, e que o controlo das indústrias farmacêuticas por parte dos Governos deve ser mais rígido, garantindo que cumprem os limites de concentrações tóxicas estabelecidos, e aplicando punições severas aquando do seu incumprimento.

Todos estes fatores levaram a que a presença destes resíduos no meio ambiente se tenha tornado numa questão bastante discutida e de crescente preocupação, pois a contaminação dos ecossistemas pode provir das mais diversas vias, e estas substâncias têm o potencial de se bioacumular em organismos de diferentes níveis tróficos, sendo uma ameaça importante à vida selvagem, e até à saúde humana. Apesar da presença destes produtos nos ecossistemas a nível mundial ser detetada em baixas concentrações, a sua ampla disseminação começou a levantar questões relacionadas com o impacto negativo que podem ter o meio ambiente, e para a saúde das diferentes espécies que o constituem, e para a saúde pública.

O meio aquático revelou-se como a principal via de entrada de resíduos de medicamentos no meio ambiente, devido aos efluentes domésticos, industriais e hospitalares. Apesar destes efluentes serem posteriormente tratados em estações de tratamento de águas residuais, existem diversos estudos que demonstram que estas estações não são capazes de remover por completo todos os resíduos de fármacos, o que permite assim a sua entrada para o meio ambiente. Constatou-se também que atualmente ainda não se considera que a curto prazo a presença destes resíduos em água potável apresente riscos para a saúde humana, devido à sua deteção em concentrações muito baixas, mas que ainda não existem estudos suficientes que comprovem que a longo prazo não represente implicações negativas. O solo também se apresenta como uma via de entrada importante e à qual deve ser dada bastante atenção, pois a sua contaminação apresenta riscos severos devido à sua incorporação em organismos presentes no solo e, posteriormente, em alimentos para consumo humano.

Como no geral as concentrações observadas são bastante reduzidas, os riscos para a saúde humana relacionam-se com os potenciais efeitos da exposição a longo prazo a doses reduzidas de diversos compostos. Contudo, a resistência a antibióticos e a medicamentos com propriedades antibacterianas, antivirais ou desinfetantes, tornou-se num problema de saúde pública e ambiental a nível mundial, pois a sua presença no meio ambiente leva ao desenvolvimento de bactérias multirresistentes, que fazem com que os medicamentos existentes se tornem menos eficazes, ameaçando a capacidade de tratamento de doenças infecciosas comuns.

No entanto, apesar do impacto na saúde humana ainda não ser notório, no caso dos organismos presentes nos ecossistemas o impacto da presença destes resíduos é mais evidente, existindo atualmente diversos estudos que analisam várias espécies de animais, plantas e microrganismos, e que relatam os efeitos devastadores da contaminação, havendo muitas outras consequências que ainda não são reconhecidas, especialmente em espécies de menor relevância. Estas contaminações levam, em muitos casos, ao desenvolvimento anormal das espécies, a problemas na reprodução de espécies, e até mesmo à sua mortalidade.

Tendo em conta os impactos que a presença de resíduos de medicamentos pode ter, torna-se vital garantir uma gestão e eliminação adequada destes resíduos. A este nível, as estações de tratamento de águas residuais e as unidades de gestão de resíduos sólidos urbanos representam um papel importante na eliminação e degradação de resíduos que, na sua maioria, provém dos efluentes domésticos, hospitalares e industriais, e do descarte inadequado de medicamentos. Por outro lado, a criação de entidades específicas de gestão e eliminação destes resíduos tornou-se essencial, tendo sido criada em Portugal a VALORMED – Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos – que é responsável pela gestão dos resíduos de embalagens vazias e de medicamentos fora de uso, que são eliminados de forma adequada.

Apesar dos processos de gestão e eliminação existentes, deve ser feito um investimento contínuo na melhoria da sua eficiência, para que o controlo da poluição gerada por estes resíduos seja cada vez mais eficaz. Para além disso, é necessário que cada país desenvolva estratégias e medidas adequadas aos seus problemas e necessidades, reformas políticas e legislação específica que regule os processos de gestão e eliminação, e esquemas de incentivo

e planos de ação para as entidades envolvidas na produção, utilização e eliminação destes resíduos, para que realizem a gestão dos resíduos medicamentosos da melhor forma possível. Para além disso, as indústrias farmacêuticas devem investir na reformulação da estrutura química e das propriedades dos medicamentos que produzem, tornando-os mais facilmente biodegradáveis e inócuos para o ambiente, e devem reduzir a quantidade de medicamentos por embalagem para evitar o desperdício constatado.

Por outro lado, o descarte inadequado de medicamentos também se apresenta como um problema de grande importância, sendo que os governos, as organizações não governamentais, as indústrias farmacêuticas, e os profissionais de saúde, mais concretamente os farmacêuticos, devem realizar campanhas educativas, de consciencialização e sensibilização ao uso racional do medicamento, que permitam aos cidadãos compreender os problemas derivados do descarte inadequado de medicamentos, e quais as corretas formas de eliminação destes resíduos.

Tendo em conta as consequências ambientais e na terapêutica observadas, é necessário que todos os países se unam no combate à poluição ambiental, através da melhoria dos processos de produção de medicamentos, da integração e da melhoria constante de medidas e políticas de gestão e de eliminação destes resíduos, e de um investimento em programas e campanhas que levem à consciencialização dos cidadãos, e à melhoria das suas práticas de eliminação de resíduos. É também necessário que se continue a investir no desenvolvimento de estudos que examinem o impacto que a presença destes resíduos representa nos diferentes ecossistemas, e dos efeitos tóxicos que representam para as diferentes espécies e para a saúde humana.

Referências Bibliográficas

- Águas de Portugal. (2018). *O ciclo urbano da água*. Obtido de: <http://www.adp.pt/>
- Agência Portuguesa do Ambiente [APA]. (2018a). *Dados sobre Resíduos Urbanos*. Obtido de: <https://www.apambiente.pt/index.php?ref=16&subref=84&sub2ref=933&sub3ref=936>
- APA. (2018b). *Relatório Anual dos Resíduos Urbanos*. Obtido de: [https://www.apambiente.pt/_zdata/Politicas/Residuos/Residuos_Urbanos/Relatorio%20Residuos%20Urbanos%20\(RARU%202017\).pdf](https://www.apambiente.pt/_zdata/Politicas/Residuos/Residuos_Urbanos/Relatorio%20Residuos%20Urbanos%20(RARU%202017).pdf)
- APA, Direção Geral da Saúde, & Direção Geral de Veterinária. (2011). *Plano Estratégico dos Resíduos Hospitalares 2011-2016*. Obtido de: http://www.apambiente.pt/_zdata/Politicas/Residuos/Planeamento/PERH/PERH_2011_2016.pdf
- APIFARMA. (2018a). Portal da Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica. Obtido de: <https://www.apifarma.pt/>
- APIFARMA. (2018b). Processo de I&D de um Medicamento. Obtido de: <https://www.apifarma.pt/salaimprensa/Infografias/Documents/Processo%20de%20ID%20de%20um%20Medicamento.pdf>
- Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica [APIFARMA]. (2017). *A Indústria Farmacêutica em Números*. Obtido de: <https://www.apifarma.pt/publicacoes/ifnumeros/Documents/IF%20em%20N%C3%BAmeros%202016.pdf>
- Aukidy, M., Verlicchi, P., & Voulvoulis, N. (2014). A framework for the assessment of the environmental risk posed by pharmaceuticals originating from hospital effluents. *Science of the Total Environment*, 493, 54-64. doi:10.1016/j.scitotenv.2014.05.128
- Aust, M. O., Godlinski, F., Travis, G. R., Hao, X., McAllister T. A., Leinweber, P., & Thiele-Bruhn, S. (2008). Distribution of sulfamethazine, chlortetracycline and tylosin in manure and soil of Canadian feedlots after subtherapeutic use in cattle. *Environmental Pollution*, 156(3), 1243-1251. doi:10.1016/j.envpol.2008.03.011
- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde [Infarmed]. (2008). *Ciclo de Vida do Medicamento*. (Edição n.º 2). Obtido de: <http://www2.portaldasaude.pt/NR/rdonlyres/AF66074E-75A5-4A1A-A87F-0CC40E22D583/0/SaibaMaisSobre2.pdf>
- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde [Infarmed]. (2017). *Meio Ambulatório: Monitorização do Consumo de Medicamentos*. Obtido de: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/2128506/dezembro/179462f8-0b3b-4a6c-8e1f-378287536aa8?version=1.0>
- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde [Infarmed]. (2018a). *O Infarmed em 2017*. Obtido de: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1269448/O+Infarmed+em+2017/a8a08166-90b7-49d3-ae56-bf08ad3f8675>
- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde [Infarmed]. (2018b). *Avaliação Pré-Clinica*. Obtido de: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/alertas-de-seguranca/-/journal_content/56_INSTANCE_0000/15786/27885?p_p_state=pop_up&_56_INSTANCE_0000_page=1&_56_INSTANCE_0000_viewMode=print
- Barnett-Itzhaki, Z., Berman, T., Grotto, I., & Schwartzberg, E. (2016). Household medical waste disposal policy in Israel. *Israel Journal of Health Policy Research*, 5(48), 1-8. doi:10.1186/s13584-016-0108-1

- Beek, T., Weber, F. A., Bergmann, A., Hickmann, S., Ebert, I., Hein, A., & Küster, A. (2016). Pharmaceuticals in the Environment – Global Occurrences and Perspectives. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 35(4), 823–835. doi:10.1002/etc.3339
- Behera, S. K., Kim, H. W., Oh, J. E., & Park, H. S. (2011). Occurrence and removal of antibiotics, hormones and several other pharmaceuticals in wastewater treatment plants of the largest industrial city of Korea. *Science of the Total Environment*, 409(20), 4351–4360. doi:10.1016/j.scitotenv.2011.07.015
- BIO Intelligence Service. (2013). *Study on the environmental risks of medicinal products, Final Report prepared for Executive Agency for Health and Consumers*. Obtido de: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/environment/study_environment.pdf
- Bound, J. P., & Voulvoulis, N. (2005). Household Disposal of Pharmaceuticals as a Pathway for Aquatic Contamination in the United Kingdom. *Environmental Health Perspectives*, 113(12), 1705–1711. doi:10.1289/ehp.8315
- Boxall, A. B. A. (2004). The environmental side effects of medication. *European Molecular Biology Organization Reports*, 5(12), 1110–1116. doi: 10.1038/sj.embor.7400307
- Boxall, A. B. A., Kolpin, D. W., Halling-Sørensen, B., & Tolls, J. (2003). Are Veterinary Medicines Causing Environmental Risks? *Environmental Science & Technology*, 37(15), 286–294. doi:10.1021/es032519b
- Boxall, A. B. A., Rudd, M. A., Brooks, B. W., Caldwell, D. J., Choi, K., Hickmann, S., ... Kraak, G. V. D. (2012). Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: What Are the Big Questions? *Environmental Health Perspectives*, 120(9), 1221–1229. doi: 10.1289/ehp.1104477
- Braund, R., Peake, B. M., & Shieffebien, L. (2009). Disposal practices for unused medications in New Zealand. *Environment International*, 35, 952–955. doi:10.1016/j.envint.2009.04.003
- Brausch, J. M., & Rand, G. M. (2011). A review of personal care products in the aquatic environment: Environmental concentrations and toxicity. *Chemosphere*, 82, 1518–1532. doi:10.1016/j.chemosphere.2010.11.018
- Brito, M. (2015). A farmacogenética e a medicina personalizada. *Saúde & Tecnologia*, 14, 5–10. ISSN:1646-9704
- Breton, R., & Boxall, A. B. A. (2003). Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: Regulatory Drivers and Research Needs. *QSAR & Combinatorial Science*, 22(3), 299–409. doi:10.1002/qsar.200390030
- Brooks, B. W., Chambliss, C. K., Stanley, J. K., Ramirez, A., Banks, K. E., Johnson, R. D., & Lewis, R. J. (2005). Determination of select antidepressants in fish from an effluent-dominated stream. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 24(2), 464–469. doi:10.1897/04-081R.1
- Caliman, F. A., & Gavrilescu, M. (2009). Pharmaceuticals, Personal Care Products and Endocrine Disrupting Agents in the Environment – A Review. *Clean*, 37(4–5), 277–303. doi:10.1002/clen.200900038
- Carmona, E., Andreu, V., & Picó, Y. (2014). Occurrence of acidic pharmaceuticals and personal care products in Turia River Basin: From waste to drinking water. *Science of the Total Environment*, 484, 53–63. doi:10.1016/j.scitotenv.2014.02.085
- Carter, L. J., Ryan, J. J., & Boxall, A. B. A. (2016). Effects of soil properties on the uptake of pharmaceuticals into earthworms. *Environmental Pollution*, 213, 922–931. doi:10.1016/j.envpol.2016.03.044
- Chefetz, B., Mualem, T., & Ben-Ari, J. (2008). Sorption and mobility of pharmaceutical compounds in soil irrigated with reclaimed wastewater. *Chemosphere*, 73(8), 1335–1343. doi:10.1016/j.chemosphere.2008.06.070
- Chen, F., Ying, G. G., Kong, L. X., Wang, L., Zhao, J. L., Zhou, L. J., & Zhang, L. J. (2011). Distribution and accumulation of endocrine-disrupting chemicals and pharmaceuticals in wastewater irrigated soils in Hebei, China. *Environmental Pollution*, 159(6), 1490–1498. doi:10.1016/j.envpol.2011.03.016

- Cole, D. W., Cole, R., Gaydos, S. J., Gray, J., Hyland, G., Jacques, M. L., ... Au, W. W. (2009). Aquaculture: Environmental, toxicological, and health issues. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 212(4), 369-377. doi:10.1016/j.ijheh.2008.08.003
- Collier, T. K., Anulacion, B. F., Stein, J. E., Goksøyr, A., & Varanasi, U. (1995). A Field Evaluation of Cytochrome P4501A as a Biomarker of Contaminant Exposure in Three Species of Flatfish. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 14(1), 143-152. doi:10.1002/etc.5620140116
- Comerton, A. M., Andrews, R. C., & Bagley, D. M. (2009). Practical overview of analytical methods for endocrine-disrupting compounds, pharmaceuticals and personal care products in water and wastewater. *Philosophical Transactions of the Royal Society. Series A, Mathematical, Physical, and Engineering Sciences*, 367(1904), 3923-3939. doi:10.1098/rsta.2009.0111
- Cooper, E. R., Siewicki, T. C., & Phillips, K. (2008). Preliminary risk assessment database and risk ranking of pharmaceuticals in the environment. *Science of The Total Environment*, 398(1-3), 26-33. doi:10.1016/j.scitotenv.2008.02.061
- Costanzo, S. D., Watkinson, A. J., Murby, E. J., Kolpin, D. W., & Sandstrom, M. W. (2007). Is there a risk associated with the insect repellent DEET (N,N-diethyl-m-toluamide) commonly found in aquatic environments? *Science of the Total Environment*, 384(1-3), 214-220. doi:10.1016/j.scitotenv.2007.05.036
- Cui, C. W., Ji, S. L., & Ren, H. Y., (2006). Determination of Steroid Estrogens in Wastewater Treatment Plant of a Contraceptives Producing Factory. *Environmental Monitoring and Assessment*, 121(1-3), 409-419. doi:10.1007/s10661-005-9139-8
- Dalkmann, P., Broszat, M., Siebe, C., Willaschek, E., Sakinc, T., Huebner, J., ... Siemens, J. (2012). Accumulation of Pharmaceuticals, Enterococcus, and Resistance Genes in Soils Irrigated with Wastewater for Zero to 100 Years in Central Mexico. *PLoS One*, 7(9). doi:10.1371/journal.pone.0045397
- Daughton, C. G., & Ruhoy, I. S. (2009). Environmental Footprint of Pharmaceuticals: The Significance of Factors Beyond Direct Excretion to Sewers. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 28(12), 2495-2521. doi:10.1897/08-382.1
- Daughton, C. G., & Ternes, T. A. (1999). Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: Agents of Subtle Change? *Environmental Health Perspectives*, 107(6), 907-938. doi:10.1289/ehp.99107s6907
- Decisão 2014/955/UE, de 18 de dezembro. Lista de Resíduos.
- Deco Proteste. (2013). Águas residuais: Qualidade ao Fundo do Túnel. *Proteste*, 347, 45-47. Obtido de: https://www.deco.proteste.pt/-/media/edideco/images/paper%20publications/proteste/2013/349/aguas%20residuais/reference/aguas%20residuais/pt349_045047%20pdf.pdf?la=pt-pt
- Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de agosto. Regime da venda de medicamentos não sujeitos a receita médica fora das farmácias.
- Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Estatuto do Medicamento.
- Decreto-Lei n.º 20/2013, de 14 de fevereiro. Regime jurídico dos medicamentos de uso humano.
- Decreto-Lei n.º 73/2011, de 17 de junho. Regime geral aplicável à prevenção, produção e gestão de resíduos.
- Despacho 242/96, de 13 de agosto. Classificação dos Resíduos Hospitalares.
- Despacho 9592/2015, de 24 de agosto. Licença Concedida à VALORMED – Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos.

- Dias-Ferreira, C., Valente, S., & Vaz, J. (2016). Practices of pharmaceutical waste generation and discarding in households across Portugal. *Waste Management & Research*, 34(10), 1006-1013. doi:10.1177/0734242X16639388
- DiMasi, J. A., Grabowski, H. G., & Hansen, R. W. (2016). Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *Journal of Health Economics*, 47, 20-33. doi:10.1016/j.jhealeco.2016.01.012
- Diretiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de abril. Aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros respeitantes à aplicação de boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano.
- Durán-Alvarez, J. C., Becerril-Bravo, E., Castro, V. S., Jiménez, B., & Gibson, R. (2009). The analysis of a group of acidic pharmaceuticals, carbamazepine, and potential endocrine disrupting compounds in wastewater irrigated soils by gas chromatography–mass spectrometry. *Talanta*, 78(3), 1159-1166. doi:10.1016/j.talanta.2009.01.035
- European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations [EFPIA]. (2018). *The Pharmaceutical Industry in Figures*. Obtido de: https://efpia.eu/media/361960/efpia-pharmafigures2018_v07-hq.pdf
- Farré, M., Pérez, S., Kantiani, L., & Barceló, D. (2008). Fate and toxicity of emerging pollutants, their metabolites and transformation products in the aquatic environment. *Trends in Analytical Chemistry*, 27(11), 991-1007. doi:10.1016/j.trac.2008.09.010
- Fent, K., Weston, A. A., & Caminada, D. (2006). Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic Toxicology*, 76(2), 122-159. doi:10.1016/j.aquatox.2005.09.009
- Fick, J., Söderström, H., Lindberg, R. H., Phan, C., Tysklind, M., & Larsson, D. G. J. (2009). Contamination of Surface, Ground, and Drinking Water from Pharmaceutical Production. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 28(12), 2522-2527. doi:10.1897/09-073.1
- Food and Drug Administration [FDA]. (2015). *Active Pharmaceutical Ingredient (API) Process Inspection*. Obtido de: <https://www.fda.gov/downloads/iceci/compliancemanuals/complianceprogrammanual/ucm125420.pdf>
- Gibson, R., Durán-Álvarez, J. C., Estrada, K. L., Chávez, A., & Cisneros, B. J. (2010). Accumulation and leaching potential of some pharmaceuticals and potential endocrine disruptors in soils irrigated with wastewater in the Tula Valley, Mexico. *Chemosphere*, 81(11), 1437-1445. doi:10.1016/j.chemosphere.2010.09.006
- Glassmeyer, S. T., Furlong, E. T., Kolpin, D. W., Cahill, J. D., Zaugg, S. D., Werner, S. L., ... Kryak, D. D. (2005). Transport of chemical and microbial compounds from known wastewater discharges: potential for use as indicators of human fecal contamination. *Environmental Science & Technology*, 39(14), 5157-5169. doi:10.1021/es048120k
- Glassmeyer, S. T., Hinchey, E. K., Boehme, S. E., Daughton, C. G., Ruhoy, I. S., Conerly, O., ... Thompson, V. G. (2009). Disposal practices for unwanted residential medications in the United States. *Environment International*, 35(3), 566-572. doi:10.1016/j.envint.2008.10.007
- González-Mariño, I., Quintana, J. B., Rodríguez, I., & Cela, R. (2011). Evaluation of the occurrence and biodegradation of parabéns and halogenated by-products in wastewater by accurate mass liquid chromatography-quadrupole-time-of-flight-mass spectrometry (LC-QTOF-MS). *Water Research*, 45(20), 6770-6780. doi:10.1016/j.watres.2011.10.027
- Gómez, M. J., Petrović, M., Fernández-Alba, A. R., & Barceló, D. (2006). Determination of pharmaceuticals of various therapeutic classes by solid-phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis in hospital effluent wastewaters. *Journal of Chromatography A*, 1114(2), 224-233. doi:10.1016/j.chroma.2006.02.038

- Gómez, M. J., Bueno, M. J. M., Lacorte, S., Fernández-Alba, A. R., & Agüera, A. (2007). Pilot survey monitoring pharmaceuticals and related compounds in a sewage treatment plant located on the Mediterranean coast. *Chemosphere*, 66(6), 993-1002. doi:10.1016/j.chemosphere.2006.07.051
- Gracia-Lor, E., Sancho, J. V., Serrano, R., & Hernández, F. (2012). Occurrence and removal of pharmaceuticals in wastewater treatment plants at the Spanish Mediterranean area of Valencia. *Chemosphere*, 87(5), 453-462. doi:10.1016/j.chemosphere.2011.12.025
- Guardabassi, L., Petersen, A., Olsen, J. E., & Dalsgaard, A. (1998). Antibiotic Resistance in *Acinetobacter* spp. Isolated from Sewers Receiving Waste Effluent from a Hospital and a Pharmaceutical Plant. *Applied and Environmental Microbiology*, 64(9), 3499-3502. ISSN:0099-2240
- Halling-Sørensen, B., Nielsen, S. N., Lanzky, P. F., Ingerslev, F., Lützhøft, H. C. H., & Jørgensen, C. E. (1998). Occurrence, Fate and Effects of Pharmaceutical Substances in the Environment - A Review. *Chemosphere*, 36(2), 357-393. doi:10.1016/S0045-6535(97)00354-8
- Hamscher, G., Sczesny, S., Höper, H., & Nau, H. (2002). Determination of Persistent Tetracycline Residues in Soil Fertilized with Liquid Manure by High-Performance Liquid Chromatography with Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry. *Analytical Chemistry*, 74(7), 1509-1518. doi:10.1021/ac015588m
- Health Care Without Harm [HCWH]. (2013). *Unused Pharmaceuticals Where Do They End Up? A Snapshot of European Collection Schemes*. Obtido de: <https://noharm-europe.org/sites/default/files/documents-files/4646/2013-12%20Unused%20pharmaceuticals.pdf>
- Heberer, T. (2002). Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data. *Toxicology Letters*, 131(1-2), 5-17. doi:10.1016/S0378-4274(02)00041-3
- Heberer, T., Reddersen, K., & Mechlinski, A. (2002). From municipal sewage to drinking water: fate and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment in urban areas. *Water Science and Technology*, 46(3), 81-88. doi:10.2166/wst.2002.0060
- Hernando, M. D., Mezcuá, M., Fernández-Alba, A. R., & Barceló, D. (2006). Environmental risk assessment of pharmaceutical residues in wastewater effluents, surface waters and sediments. *Talanta*, 69(2), 334-342. doi:10.1016/j.talanta.2005.09.037
- Hirsch, R., Ternes, T., Haberer, K., & Kratz, K. (1999). Occurrence of antibiotics in the aquatic environment. *The Science of the Total Environment*, 225(1-2), 109-118. doi:10.1016/S0048-9697(98)00337-4
- Ho, Y. B., Zakaria, M. P., Latif, P. A., & Saari, N. (2012). Simultaneous determination of veterinary antibiotics and hormone in broiler manure, soil and manure compost by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1262, 160-168. doi:10.1016/j.chroma.2012.09.024
- Holm, J. V., Rügge, K., Bjerg, P. L., & Christensen, T. H. (1995). Occurrence and Distribution of Pharmaceutical Organic Compounds in the Groundwater Downgradient of a Landfill (Grindsted, Denmark). *Environmental Science and Technology*, 29(5), 1415-1420. doi:10.1021/es00005a039
- Hua, W. Y., Bennett, E. R., Maio, X. S., Metcalfe, C. D., & Letcher, R. J. (2006). Seasonality effects on pharmaceuticals and s-triazine herbicides in wastewater effluent and surface water from the Canadian side of the upper Detroit River. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 25(9), 2356-2365. doi:10.1897/05-571R.1
- Instituto do Ambiente e Desenvolvimento. (2014). *Avaliação Ambiental do PERSU 2020 – Relatório Ambiental Final*. Obtido de: http://www.apambiente.pt/_zdata/AAE/PERSU%202020_RA_preliminar_25_08_14.pdf
- International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations [IFPMA]. (2017). *The Pharmaceutical Industry and Global Health – Facts and Figures 2017*. Obtido de: <https://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2017/02/IFPMA-Facts-And-Figures-2017.pdf>

- Jelic, A., Gros, M., Ginebreda, A., Cespedes-Sánchez, R., Ventura, F., Petrovic, M., ... Barcelo, D. (2011). Occurrence, partition and removal of pharmaceuticals in sewage water and sludge during wastewater treatment. *Water Research*, 45(3), 1165-1176. doi:10.1016/j.watres.2010.11.010
- Kadam, A., Patil, S., Patil, S., & Tumkur, A. (2016). Pharmaceutical Waste Management An Overview. *Indian Journal of Pharmacy Practice*, 9(1), 2-8. doi: 10.5530/ijopp.9.1.2
- Kasprzyk-Hordern, B., Dinsdale, R. M., & Guwy, A. J. (2008). Multiresidue methods for the analysis of pharmaceuticals, personal care products and illicit drugs in surface water and wastewater by solid-phase extraction and ultra performance liquid chromatography–electrospray tandem mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 391(4), 1293-1308. doi:10.1007/s00216-008-1854-x
- Kemper, N. (2008). Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial environment. *Ecological Indicators*, 8(1), 1-13. doi:10.1016/j.ecolind.2007.06.002
- Khan, G. A., Berglund, B., Khan, K. M., Lindgren, P., & Fick, J. (2013). Occurrence and Abundance of Antibiotics and Resistance Genes in Rivers, Canal and near Drug Formulation Facilities – A Study in Pakistan. *PLoS One*, 8(6). doi:10.1371/journal.pone.0062712
- Kidd, K. A., Blanchfield, P. J., Mills, K. H., Palace, V. P., Evans, R. E., Lazorchak, J. M., ... Flick, R. W. (2007). Collapse of a Fish Population After Exposure to a Synthetic Estrogen. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(21), 8897-8901. doi:10.1073/pnas.0609568104
- Kinney, C. A., Furlong, E. T., Kolpin, D. W., Burkhardt M. R., Zaugg, S. D., Werner, S. L., ... Benotti, M. J. (2008). Bioaccumulation of Pharmaceuticals and Other Anthropogenic Waste Indicators in Earthworms from Agricultural Soil Amended With Biosolid or Swine Manure. *Environmental Science & Technology*, 42(6), 1863-1870. doi:10.1021/es702304c
- Kinney, C. A., Furlong, E. T., Werner, S. L., & Cahill, J. D. (2006). Presence and Distribution of Wastewater-Derived Pharmaceuticals in Soil Irrigated with Reclaimed Water. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 25(2), 317-326. doi:10.1897/05-187R.1
- Knepper, T. P. (2004). Analysis and fate of insect repellents. *Water Science and Technology*, 50(5), 301-308. doi:10.2166/wst.2004.0341
- Kolpin, D. W., Furlong, E. T., Meyer, M. T., Thurman, E. M., Zaugg, S. D., Barber, L. B., ... Buxton, H. T. (2002). Pharmaceuticals, Hormones, and Other Organic Wastewater Contaminants in U.S. Streams, 1999-2000: A National Reconnaissance. *Environmental Science & Technology*, 36(6), 1202-1211. doi:10.1021/es011055j
- Kosma, C. I., Lambropoulou, D. A., & Albanis, T. A. (2010). Occurrence and removal of PPCPs in municipal and hospital wastewaters in Greece. *Journal of Hazardous Materials*, 179(1-3), 804-817. doi:10.1016/j.jhazmat.2010.03.075
- Kristiansson, E., Fick, J., Janzon, A., Grabic, R., Rutgersson, C., Weijdegård, B., ... Larsson, D. G. J. (2011). Pyrosequencing of Antibiotic-Contaminated River Sediments Reveals High Levels of Resistance and Gene Transfer Elements. *PLoS One*, 6(2). doi:10.1371/journal.pone.0017038
- Kümmerer, K. (2009). The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use – present knowledge and future challenges. *Journal of Environmental Management*, 90(8), 2354-2366. doi:10.1016/j.jenvman.2009.01.023
- Kümmerer, K. (2010). Pharmaceuticals in the Environment. *Annual Review of Environment and Resources*, 35, 57-75. doi:10.1146/annurev-environ-052809-161223
- Kümmerer, K., Erbe, T., Gartscher, S., & Brinker, L. (1998). AOX — Emissions from Hospitals into Municipal Waste Water. *Chemosphere*, 36(11), 2437-2445. doi:10.1016/S0045-6535(97)10200-4
- Kusturica, M. P., Tomas, A., & Sabo, A. (2016). Disposal of Unused Drugs: Knowledge and Behavior Among People Around the World. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 240. doi:10.1007/398_2016_3

- Lagesson, A., Fahlman, J., Brodin, T., Fick, J., Jonsson, M., Byström, P., & Klaminder, J. (2016). Bioaccumulation of five pharmaceuticals at multiple trophic levels in an aquatic food web - Insights from a field experiment. *Science of the Total Environment*, 568, 208-215. doi:10.1016/j.scitotenv.2016.05.206
- Larsson, D. G. J. (2014). Pollution from drug manufacturing: review and perspectives. *Philosophical Transactions of the Royal Society. Series B, Biological Sciences*, 369(1656), 1-7. doi:10.1098/rstb.2013.0571
- Larsson, D. G. J., Pedro, C., & Paxeus, N. (2007). Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. *Journal of Hazardous Materials*, 148(3), 751-755. doi:10.1016/j.jhazmat.2007.07.008
- Li, D., Yang, M., Hu, J., Ren, L., Zhang, Y., & Li, K. (2008). Determination and Fate of Oxytetracycline and Related Compounds in Oxytetracycline Production Wastewater and the Receiving River. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 27(1), 80-86. doi:10.1897/07-080.1
- Li, W. C. (2014). Occurrence, sources, and fate of pharmaceuticals in aquatic environment and soil. *Environmental Pollution*, 187, 193-201. doi:10.1016/j.envpol.2014.01.015
- Lin, A. Y. C., & Tsai, Y. T. (2009). Occurrence of pharmaceuticals in Taiwan's surface waters: Impact of waste streams from hospitals and pharmaceutical production facilities. *Science of The Total Environment*, 407(12), 3793-3802. doi:10.1016/j.scitotenv.2009.03.009
- Lin, A. Y. C., Yu, T. H., & Lin, C. F. (2008). Pharmaceutical contamination in residential, industrial, and agricultural waste streams: Risk to aqueous environments in Taiwan. *Chemosphere*, 74(1), 131-141. doi:10.1016/j.chemosphere.2008.08.027
- Lindberg, R. H., Östman, M., Olofsson, U., Grabic, R., & Fick, J. (2014). Occurrence and behaviour of 105 active pharmaceutical ingredients in sewage waters of a municipal sewer collection system. *Water Research*, 58, 221-229. doi:10.1016/j.watres.2014.03.076
- Lindberg, R. H., Wennberg, P., Johansson, M. I., Tysklind, M., & Andersson, B. A. V. (2005). Screening of Human Antibiotic Substances and Determination of Weekly Mass Flows in Five Sewage Treatment Plants in Sweden. *Environmental Science & Technology*, 39(10), 3421-3429. doi:10.1021/es048143z
- Lindqvist, N., Tuhkanen, T., & Kronberg, L. (2005). Occurrence of acidic pharmaceuticals in raw and treated sewages and in receiving waters. *Water Research*, 39(11), 2219-2228. doi:10.1016/j.watres.2005.04.003
- Lishman, L., Smyth, S. A., Sarafin, K., Kleywegt, S., Toito, J., Peart, T., ... Seto, P. (2006). Occurrence and reductions of pharmaceuticals and personal care products and estrogens by municipal wastewater treatment plants in Ontario, Canada. *Science of the Total Environment*, 367(2-3), 544-558. doi:10.1016/j.scitotenv.2006.03.021
- Liu, F., Ying, G. G., Tao, R., Zhao, J. L., Yang, J. F., & Zhao, L. F. (2009). Effects of six selected antibiotics on plant growth and soil microbial and enzymatic activities. *Environmental Pollution*, 157(5), 1636-1642. doi:10.1016/j.envpol.2008.12.021
- Liu, J. L., & Wong, M. H. (2013). Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs): A review on environmental contamination in China. *Environment International*, 59, 208-224. doi:10.1016/j.envint.2013.06.012
- Lee, W. Y., & Arnold, C. R. (1983). Chronic Toxicity of Ocean-dumped Pharmaceutical Wastes to the Marine Amphipod *Ampithoe valida*. *Marine Pollution Bulletin*, 14(4), 150-153.
- Lei n.º 11/2012, de 8 de março. Regras de prescrição e dispensa de medicamentos.
- Lolić, A., Paíga, P., Santos, L. H. M. L. M., Ramos, S., Correia, M., & Delerue-Matos, C. (2015). Assessment of non-steroidal anti-inflammatory and analgesic pharmaceuticals in seawaters of North of Portugal:

- Occurrence and environmental risk. *Science of the Total Environment*, 508, 240-250. doi:10.1016/j.scitotenv.2014.11.097
- Loos, R., Tavazzi, S., Paracchini, B., Canuti, E., & Weissteiner, C. (2013). Analysis of polar organic contaminants in surface water of the northern Adriatic Sea by solid-phase extraction followed by ultrahigh-pressure liquid chromatography–QTRAP® MS using a hybrid triple-quadrupole linear ion trap instrument. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 405(18), 5875-5885. doi:10.1007/s00216-013-6944-8
- Loos, R., Wollgast, J., Huber, T., & Hanke, G. (2007). Polar herbicides, pharmaceutical products, perfluorooctanesulfonate (PFOS), perfluorooctanoate (PFOA), and nonylphenol and its carboxylates and ethoxylates in surface and tap waters around Lake Maggiore in Northern Italy. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 387(4), 1469-1478. doi:10.1007/s00216-006-1036-7
- Loraine, G. A., & Pettigrove, M. E. (2006). Seasonal variations in concentrations of pharmaceuticals and personal care products in drinking water and reclaimed wastewater in southern California. *Environmental Science and Technology*, 40(3), 687-695. doi:10.1021/es051380x
- Lubzens, E., Young, G., Bobe, J., & Cerdà, J. (2010). Oogenesis in teleosts: How fish eggs are formed. *General and Comparative Endocrinology*, 165(3), 367-389. doi:10.1016/j.ygcen.2009.05.022
- Lyons, G. (2014). *Pharmaceuticals in the environment: A growing threat to our tap water and wildlife. A CHEM Trust report*. Obtido de: <http://www.chemtrust.org/wp-content/uploads/CHEM-Trust-Pharma-Dec14.pdf>
- Madureira, T. V., Barreiro, J. C., Rocha, M. J., Rocha, E., Cass, Q. B., & Tiritan, M. E. (2010). Spatiotemporal distribution of pharmaceuticals in the Douro River estuary (Portugal). *Science of the Total Environment*, 408(22), 5513-5520. doi:10.1016/j.scitotenv.2010.07.069
- Madureira, T. V., Rocha, M. J., Cruzeiro, C., Rodrigues, I., Monteiro, R. A. F., & Rocha, E. (2012). The toxicity potential of pharmaceuticals found in the Douro River estuary (Portugal): Evaluation of impacts on fish liver, by histopathology, stereology, vitellogenin and CYP1A immunohistochemistry, after sub-acute exposures of the zebrafish model. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 34(1), 34-45. doi:10.1016/j.etap.2012.02.007
- Marin, M. G., & Matozzo, V. (2004). Vitellogenin induction as a biomarker of exposure to estrogenic compounds in aquatic environments. *Marine Pollution Bulletin*, 48(9-10), 835-839. doi:10.1016/j.marpolbul.2004.02.037
- Massmann, G., Sültenfuß, J., Dünnbier, U., Knappe, A., Taute, T., & Pekdeger, A. (2008). Investigation of groundwater residence times during bank filtration in Berlin: a multi-tracer approach. *Hydrological Processes*, 22(6), 788-801. doi:10.1002/hyp.6649
- McAvoy, D. C., Schatowitz, B., Jacob, M., Hauk, A., & Eckhoff, W. S. (2002). Measurement of Triclosan in Wastewater Treatment Systems. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 21(7), 1323-1329. doi:10.1002/etc.5620210701
- Mendes, Z., Crisóstomo, S., Marques, F. B., Martins, A. P., Rodrigues, V., & Ribeiro, C. F. (2010). Desperdício de medicamentos no ambulatório em Portugal. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*, 26(1), 12-20. doi:10.32385/rpmgf.v26i1.10707
- Mompelat, S., Bot, B., & Thomas, O. (2009). Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water. *Environment International*, 35, 803-814. doi: 10.1016/j.envint.2008.10.008
- Musson, S. E., & Townsend, T. G. (2009). Pharmaceutical compound content of municipal solid waste. *Journal of Hazardous Materials*, 162(2-3), 730-735. doi:10.1016/j.jhazmat.2008.05.089
- Nunes, B. (2010). Fármacos no ambiente: implicações ecotoxicológicas. *CAPTAR: Ciência e Ambiente para Todos*, 2(1), 9-20. ISSN:1647-323X

- Oaks, J. L., Gilbert, M., Virani, M. Z., Watson, R. T., Meteyer, C. U., Rideout, B. A., ... Khan, A. A. (2004). Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature*, 427(6975), 630-633. doi:10.1038/nature02317
- Oliveira, T. S., Murphy, M., Mendola, N., Wong, V., Carlson, D., & Waring, L. (2015). Characterization of Pharmaceuticals and Personal Care products in hospital effluent and waste water influent/effluent by direct-injection LC-MS-MS. *Science of the Total Environment*, 518-519, 459-478. doi:10.1016/j.scitotenv.2015.02.104
- Oliveira, V. M., Oliveira, R., Amorim, M. J. B., Domingues, I., & Soares, A. (2009). Os medicamentos veterinários no meio ambiente: aplicações e implicações. *CAPTAR: Ciência e Ambiente para Todos*, 1(2), 183-192. ISSN:1647-323X
- Paíga, P., Santos, L. H. M. L. M., Ramos, S., Jorge, S., Silva, J. G., & Delerue-Matos, C. (2016). Presence of pharmaceuticals in the Lis river (Portugal): Sources, fate and seasonal variation. *Science of the Total Environment*, 573, 164-177. doi:10.1016/j.scitotenv.2016.08.089
- Pal, A., Gin, K. Y. H., Lin, A. Y. C., & Reinhard, M. (2010). Impacts of emerging organic contaminants on freshwater resources: Review of recent occurrences, sources, fate and effects. *Science of the Total Environment*, 408, 6062-6069. doi:10.1016/j.scitotenv.2010.09.026
- Pereira, A. M. P. T., Silva, L. J. G., Meisel, L. M., Lino, C. M., & Pena, A. (2015). Environmental impact of pharmaceuticals from Portuguese wastewaters: geographical and seasonal occurrence, removal and risk assessment. *Environmental Research*, 136, 108-119. doi:10.1016/j.envres.2014.09.041
- Petrović, M., Gonzalez, S., & Barceló, D. (2003). Analysis and removal of emerging contaminants in wastewater and drinking water. *Trends in Analytical Chemistry*, 22(10), 685-696. doi:10.1016/S0165-9936(03)01105-1
- Pietrogrande, M. C., & Basaglia, G. (2007). GC-MS analytical methods for the determination of personal-care products in water matrices. *Trends in Analytical Chemistry*, 26(11), 1086-1094. doi:10.1016/j.trac.2007.09.013
- Poiger, T., Buser, H., Balmer, M. E., Bergqvist, P., & Müller, M. D. (2004). Occurrence of UV filter compounds from sunscreens in surface waters: regional mass balance in two Swiss lakes. *Chemosphere*, 55(7), 951-963. doi:10.1016/j.chemosphere.2004.01.012
- Portaria n.º 187/2007, de 12 de fevereiro. PERSU II — Plano Estratégico para os Resíduos Sólidos Urbanos (2007-2016).
- Portaria n.º 187-A/2014, de 17 de setembro. Plano Estratégico para os Resíduos Urbanos (PERSU 2020), para Portugal Continental.
- Portaria n.º 43/2011, de 18 de outubro. Plano Estratégico dos Resíduos Hospitalares para o período de 2011-2016.
- PricewaterhouseCoopers [PwC]. (2013). *Ensaaios Clínicos em Portugal*. Obtido de: https://www.aibili.pt/ficheiros/EstudoInvestigClinica_em_Portugal_jun2013vf.pdf
- Ramirez, A. J., Brain, R. A., Usenko, S., Mottaleb, M. A., O'Donnell, J. G., Stahl, L. L., ... Chambliss, C. K. (2009). Occurrence of Pharmaceuticals and Personal Care Products in Fish: Results of a National Pilot Study in the United States. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 28(12), 2587-2597. doi:10.1897/08-561.1
- Regulamento (UE) N.º 37/2010, da Comissão de 22 de dezembro de 2009. Regulamento relativo a substâncias farmacologicamente ativas e respetiva classificação no que respeita aos limites máximos de resíduos nos alimentos de origem animal. *Jornal Oficial da União Europeia* L15/1. Bruxelas, Bélgica. Comissão Europeia

- Routledge, E. J., Sheahan, D., Desbrow, C., Brighty, G. C., Waldock, M., & Sumpter, J. P. (1998). Identification of Estrogenic Chemicals in STW Effluent. 2. In Vivo Responses in Trout and Roach. *Environmental Science and Technology*, 32(11), 1559-1565. doi:10.1021/es970796a
- Rudd, M. A., Ankley, G. T., Boxall, A. B. A., & Brooks, B. W. (2014). International Scientists' Priorities for Research on Pharmaceutical and Personal Care Products in the Environment. *Integrated Environmental Assessment and Management*, 10(4), 576-587. doi:10.1002/ieam.1551
- Rutgersson, C., Fick, J., Marathe, N., Kristiansson, E., Janzon, A., Angelin, M., ... Larsson, D. G. J. (2014). Fluoroquinolones and qnr genes in sediment, water, soil, and human fecal flora in an environment polluted by manufacturing discharges. *Environmental Science & Technology*, 48(14), 7825-7832. doi:10.1021/es501452a
- Sabbagh, M. K., Velis, C. A., Wilson, D. C., & Cheeseman, C. R. (2012). Resource management performance in Bahrain: a systematic analysis of municipal waste management, secondary material flows and organizational aspects. *Waste Management & Research*, 30(8), 813-824. doi:10.1177/0734242X12441962
- Santos, L. H. M. L. M., Araújo, A. N., Fachini, A., Pena, A., Delerue-Matos, C., & Montenegro, M. C. B. S. M. (2010). Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. *Journal of Hazardous Materials*, 175, 45-95. doi: 10.1016/j.jhazmat.2009.10.100
- Santos, L. H. M. L. M., Gros, M., Rodriguez-Mozaz, S., Delerue-Matos, C., Pena, A., & Barceló, D., et al. (2013). Contribution of hospital effluents to the load of pharmaceuticals in urban wastewaters: Identification of ecologically relevant pharmaceuticals. *Science of the Total Environment*, 461-462, 302-316. doi:10.1016/j.scitotenv.2013.04.077
- Sanyal, A. K., Roy, D., Chowdhury, B., & Banerjee, A. B. (1993). Ibuprofen, a unique anti-inflammatory compound with antifungal activity against dermatophytes. *Letters in Applied Microbiology*, 17(3), 109-111. doi:10.1111/j.1472-765X.1993.tb01436.x
- Schwarzbauer, J., Heim, S., Brinker, S., & Littke, R. (2002). Occurrence and alteration of organic contaminants in seepage and leakage water from a waste deposit landfill. *Water Research*, 36(9), 2275-2287. doi:10.1016/S0043-1354(01)00452-3
- Silva, C. G. A. A., & Collins, C. H. (2011). Aplicações de cromatografia líquida de alta eficiência para o estudo de poluentes orgânicos emergentes. *Química Nova*, 34(4), 665-676. doi:10.1590/S0100-40422011000400020
- Silva, L. J. G., Pereira, A. M. P. T., Meisel, L. M., Lino, C. M., & Pena, A. (2014). A one-year follow-up analysis of antidepressants in Portuguese wastewaters: Occurrence and fate, seasonal influence, and risk assessment. *Science of the Total Environment*, 490, 279-287. doi:10.1016/j.scitotenv.2014.04.131
- Sim, W. J., Lee, J. W., Lee, E. S., Shin, S. K., Hwang, S. R., & Oh, J. E. (2011). Occurrence and distribution of pharmaceuticals in wastewater from households, livestock farms, hospitals and pharmaceutical manufactures. *Chemosphere*, 82(2), 179-186. doi:10.1016/j.chemosphere.2010.10.026
- Stackelberg, P. E., Furlong, E. T., Meyer, M. T., Zaugg, S. D., Henderson, A. K., & Reissman, D. B. (2004). Persistence of pharmaceutical compounds and other organic wastewater contaminants in a conventional drinking-watertreatment plant. *Science of the Total Environment*, 329(1-3), 99-113. doi:10.1016/j.scitotenv.2004.03.015
- Stegeman, J. J., Schlezinger, J. J., Craddock, J. E., & Tillitt, D. E. (2001). Cytochrome P450 1A Expression in Midwater Fishes: Potential Effects of Chemical Contaminants in Remote Oceanic Zones. *Environmental Science and Technology*, 35(1), 54-62. doi:10.1021/es0012265
- Steger-Hartmann, T., Kümmerer, K., & Hartmann, A. (1997). Biological Degradation of Cyclophosphamide and Its Occurrence in Sewage Water. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 36(2), 174-179. doi:10.1006/eesa.1996.1506

- Stumpf, M., Ternes, T. A., Wilken, R. D., Rodrigues, S. V., & Baumann, W. (1999). Polar drug residues in sewage and natural waters in the state of Rio de Janeiro, Brazil. *The Science of the Total Environment*, 225(1-2), 135-141. doi:10.1016/S0048-9697(98)00339-8
- Subedi, B., Balakrishna, K., Sinha, R. K., Yamashita, N., Balasubramanian, V. G., & Kannan, K. (2015). Mass loading and removal of pharmaceuticals and personal care products, including psychoactive and illicit drugs and artificial sweeteners, in five sewage treatment plants in India. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 3(4), 2882-2891. doi:10.1016/j.jece.2015.09.031
- Sui, Q., Huang, J., Deng, S., Yu, G., & Fan, Q. (2010). Occurrence and removal of pharmaceuticals, caffeine and DEET in wastewater treatment plants of Beijing, China. *Water Research*, 44(2), 417-426. doi:10.1016/j.watres.2009.07.010
- Sun, P., Casteel, K., Dai, H., Wehmeyer, K. R., Kiel, B., & Federle, T. (2014). Distributions of polycyclic musk fragrance in wastewater treatment plant (WWTP) effluents and sludges in the United States. *Science of the Total Environment*, 493, 1073-1078. doi:10.1016/j.scitotenv.2014.04.038
- Tambosi, J. L., Yamanaka, L. Y., José, H. J., & Moreira, R. F. P. M. (2010). Recent Research Data on the Removal of Pharmaceuticals From Sewage Treatment Plants (STP). *Química Nova*, 33(2), 411-420. doi:10.1590/S0100-40422010000200032
- Ternes, T. A. (1998). Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Water Research*, 32(11), 3245-3260. doi:10.1016/S0043-1354(98)00099-2
- Thomaidi, V. S., Stasinakis, A. S., Borova, V. L., & Thomaidis, N. S. (2016). Assessing the risk associated with the presence of emerging organic contaminants in sludge-amended soil: A country-level analysis. *Science of the Total Environment*, 548-549, 280-288. doi:10.1016/j.scitotenv.2016.01.043
- Thomas, K. V., Dye, C., Schlabach, M., & Langford, K. H. (2007). Source to sink tracking of selected human pharmaceuticals from two Oslo city hospitals and a wastewater treatment works. *Journal of Environmental Monitoring*, 9(12), 1410-1418. doi:10.1039/b709745j
- Tong, A. Y. C., Peake, B. M., & Braund, R. (2011). Disposal practices for unused medications around the world. *Environment International*, 37(1), 292-298. doi:10.1016/j.envint.2010.10.002
- Toop, E., Monteiro, S. C., Beck, A., Coelho, B. B., Boxall, A. B. A., Duenk, P. W., Kleywegt, S., ... Metcalfe, C. D. (2008). Runoff of pharmaceuticals and personal care products following application of biosolids to an agricultural field. *Science of the Total Environment*, 396(1), 52-59. doi:10.1016/j.scitotenv.2008.02.011
- Tsui, M. M. P., Leung, H. W., Lam, P. K. S., & Murphy, M. B. (2014). Seasonal occurrence, removal efficiencies and preliminary risk assessment of multiple classes of organic UV filters in wastewater treatment plants. *Water Research*, 53, 58-67. doi:10.1016/j.watres.2014.01.014
- VALORMED – Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos. (2017). *Relatório de Atividades 2017 – Resumo*. Obtido de: http://new.valormed.pt/assets/stores/1041/userfiles/Resumo_Relat%C3%B3rio%20de%20Atividades%2020171.pdf
- VALORMED. (2018). *SIGREM*. Obtido de: <http://www.valormed.pt/paginas/9/sigrem>
- Verlicchi, P., Aukidy, M., & Zambello, E. (2012). Occurrence of pharmaceutical compounds in urban wastewater: Removal, mass load and environmental risk after a secondary treatment—A review. *Science of the Total Environment*, 429, 123-155. doi:10.1016/j.scitotenv.2012.04.028
- Verenitch, S. S., Lowe, C. J., & Mazumder, A. (2006). Determination of acidic drugs and caffeine in municipal wastewaters and receiving waters by gas chromatography–ion trap tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1116(1-2), 193-203. doi:10.1016/j.chroma.2006.03.005

- Vieno, N. M., Tuhkanen, T., & Leifkronberg, L. (2005). Seasonal Variation in the Occurrence of Pharmaceuticals in Effluents from a Sewage Treatment Plant and in the Recipient Water. *Environmental Science and Technology*, 39(21), 8220-8226. doi:10.1021/es051124k
- Wall, R., & Strong L. (1987). Environmental consequences of treating cattle with the antiparasitic drug ivermectin. *Nature*, 327(6121), 418-421. doi:10.1038/327418a0
- Wang, D., Sui, Q., Lu, S., Zhao, W., Qiu, Z., Miao, Z. (2013). Occurrence and removal of six pharmaceuticals and personal care products in a wastewater treatment plant employing anaerobic/anoxic/aerobic and UV processes in Shanghai, China. *Environmental Science and Pollution Research International*, 21(6), 4276-4285. doi:10.1007/s11356-013-2363-9
- Wang, X., Howley, P., Boxall, A. B. A., & Rudd, M. A. (2016). Behavior, Preferences and Willingness to Pay for Measures Aimed at Preventing Pollution by Pharmaceuticals and Personal Care Products in China. *Integrated Environmental Assessment and Management*, 12(4), 739-800. doi:10.1002/ieam.1746
- Weigel, S., Kuhlmann, J., & Hühnerfuss, H. (2002). Drugs and personal care products as ubiquitous pollutants: occurrence and distribution of clofibric acid, caffeine and DEET in the North Sea. *The Science of the Total Environment*, 295, 131-141. doi:10.1016/S0048-9697(02)00064-5
- World Health Organization [WHO]. (2012). *Pharmaceuticals in drinking-water*. Obtido de: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44630/9789241502085_eng.pdf?sequence=1
- World Health Organization [WHO]. (2018). *Antibiotic Resistance*. Obtido de: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
- Wille, K., Noppe, H., Verheyden, K., Bussche, J. V., Wulf, E., Caeter, P. V., ... Vanhaecke, L. (2010). Validation and application of an LC-MS/MS method for the simultaneous quantification of 13 pharmaceuticals in seawater. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 397(5), 1797-1808. doi:10.1007/s00216-010-3702-z
- Windfeld, E. S., & Brooks, M. S. L. (2015). Medical waste management – A review. *Journal of Environmental Management*, 163, 98-108. doi:10.1016/j.jenvman.2015.08.013
- Wu, C., Spongberg, A. L., Witter, J. D., Fang, M., & Czajkowski, K. P. (2010). Uptake of Pharmaceutical and Personal Care Products by Soybean Plants from Soils Applied with Biosolids and Irrigated with Contaminated Water. *Environmental Science and Technology*, 44(16), 6157-6161. doi:10.1021/es1011115
- Yang, Y., Ok, Y. S., Kim, K. H., Kwon, E. E., & Tsang, Y. F. (2017). Occurrences and removal of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in drinking water and water/sewage treatment plants: A review. *Science of the Total Environment*, 596-597, 303-320. doi:10.1016/j.scitotenv.2017.04.102
- Chartier, Y., Emmanuel, J., Pieper, U., Prüss, A., Rushbrook, P., Stringer, R., ... Zghondi, R. (2014). Safe management of wastes from health-care activities (2nd Edition). Obtido de: http://www.searo.who.int/srilanka/documents/safe_management_of_wastes_from_healthcare_activities.pdf?ua=1
- Yu, Y., Wu, L., & Chang, A. C. (2013). Seasonal variation of endocrine disrupting compounds, pharmaceuticals and personal care products in wastewater treatment plants. *Science of the Total Environment*, 442, 310-316. doi:10.1016/j.scitotenv.2012.10.001
- Zhao, J. L., Zhang, Q. Q., Chen, F., Wang, L., Ying, G. G., Liu, Y. S., ... Zhang, R. Q. (2013). Evaluation of triclosan and triclocarban at river basin scale using monitoring and modeling tools: Implications for controlling of urban domestic sewage discharge. *Water Research*, 47, 395-405. doi:10.1016/j.watres.2012.10.022

Zorita, S., Mårtensson, L., & Mathiasson, L. (2009). Occurrence and removal of pharmaceuticals in a municipal sewage treatment system in the south of Sweden. *Science of The Total Environment*, 407(8), 2760-2770. doi:10.1016/j.scitotenv.2008.12.030

Anexo I – Materiais de Apoio Utilizados Durante a Campanha de Sensibilização ao Uso Racional do Medicamento

- Mesa de apoio para a realização da campanha



- Marcadores de livros com as regras para o uso correto do medicamento na criança



- Crachás



- Folhetos Informativos





PORQUE É QUE SE DEVEM ELIMINAR RESPONSÁVELMENTE OS MEDICAMENTOS?

OS MEDICAMENTOS FORA DE USO SÃO VISTOS COMO UM PROBLEMA DEVIDO AO SEU PESO ECONÓMICO, AO ABRAVAMENTO DO ESTADO DE SAÚDE DOS DOENTES (POR FALTA DE ADESAO À TERAPÊUTICA) E AINDA AOS POSSÍVEIS PROBLEMAS AMBIENTAIS.

OS MEDICAMENTOS E A SUA TOXICIDADE

A ELIMINAÇÃO DE MEDICAMENTOS NÃO É ISENTA DE RISCOS E DE TOXICIDADE. DEVE SER FEITA DE MODO A EVITAR A CONTAMINAÇÃO DE PESSOAS, DE ANIMAIS, DAS ÁGUAS, DOS SOLOS E DO AR.

OS MEDICAMENTOS E O MEIO AMBIENTE

OS MEDICAMENTOS PODEM APRESENTAR UM RISCO SÉRIO PARA A POPULAÇÃO E PARA O AMBIENTE QUANDO NÃO SÃO CUMPRIDOS OS CRITÉRIOS ESPECÍFICOS QUANTO À SUA ELIMINAÇÃO.

QUAIS OS MEDICAMENTOS QUE DEVEM SER ELIMINADOS?

OS MEDICAMENTOS E AS EMBALAGENS

ALGUMAS EMBALAGENS CONTEM UMA QUANTIDADE DE MEDICAMENTO SUPERIOR À PRESCRIÇÃO PELO SEU MÉDICO, SENDO A NECESSÁRIA AO SEU TRATAMENTO. NESTE CASO, A QUANTIDADE QUE SOBRA DEVE SER ELIMINADA.

OS MEDICAMENTOS E A DECISÃO DO SEU MÉDICO

NO CASO DO SEU MÉDICO ALTERAR A PRESCRIÇÃO DE ALGUNS MEDICAMENTOS, DETERMINANDO QUE DEVE PARAR A TOMA DE ALGUNS E PASSAR A TOMAR OUTROS, OS MEDICAMENTOS QUE PAROU DE TOMAR DEVEM SER ELIMINADOS.

OS MEDICAMENTOS PRESCRITOS POR MÉDICOS DIFERENTES

NO CASO DE LHE TER SIDO PRESCRITO O MESMO MEDICAMENTO POR MÉDICOS DIFERENTES (MESMO QUE COM DIFERENTES MARCAS COMERCIAIS) NÃO SEJA EM UM MESMO MOMENTO, DEVE TER CUIDADO COM A EMBALAGEM EM EXCESSO DEVE SER ELIMINADA.

NÃO DEVE INTERROMPER A TOMA DE MEDICAMENTOS PRESCRITOS PELO SEU MÉDICO SEM O CONHECIMENTO E AUTORIZAÇÃO DESTE.

OS MEDICAMENTOS E A SUA VALIDADE

OS MEDICAMENTOS CUJO PRAZO DE VALIDADE JÁ EXPIROU, DEVEM SER ELIMINADOS ADEQUADAMENTE.

O QUE É QUE SE DEVE FAZER COM ESTES MEDICAMENTOS?

ESTES MEDICAMENTOS PODEM SER ENTREGUES NAS FARMÁCIAS E NAS UNIDADES DE SAÚDE (USF, USCP, CENTROS DE SAÚDE), ESTAS UNIDADES PROCEDERÃO À RECOLHA E INCINERAÇÃO DESTE MEDICAMENTO PARA QUE SEJA FEITO O SEU TRATAMENTO ESPECÍFICO, DE ACORDO COM O QUE É CORRETO.

VALORMED

ESTE TIPO DE RESÍDUOS SÃO CONSIDERADOS RESÍDUOS ESPECIAIS E DEVEM SER RECOLHIDOS SELETIVAMENTE, SOB CONTROLO FARMACÉUTICO, PARA DEPOIS SEREM PROCESSADOS EM ESTAÇÕES DE TRATAMENTO ADEQUADAS.

SEJA QUAL FOR A SITUAÇÃO NÃO DEITE OS MEDICAMENTOS NO LIXO DOMÉSTICO

PELA SAÚDE DE TODOS:

- LEIA OS FOLHETOS INFORMATIVOS DAS EMBALAGENS DE MEDICAMENTOS**
- SIGA AS INSTRUÇÕES DO SEU FARMACÊUTICO PARA ELIMINAR CORRETAMENTE OS MEDICAMENTOS QUE SOBRA NA EMBALAGEM OU QUE PASSAM DE VALIDADE.**

usoresponsaveldomedicamento.com

PELA SAÚDE DE TODOS, OS SERVIÇOS FARMACÉUTICOS DA ARS CENTRO, L.P. ACONSELHAM A LEITURA DESTE FOLHETO.

COMO ELIMINAR OS SEUS MEDICAMENTOS?

REPÚBLICA PORTUGUESA

SNS SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE

ARS CENTRO L.P.

ADMINISTRAÇÃO REGIONAL DE SAÚDE DO CENTRO L.P.

Anexo II – Inquérito de Satisfação Realizado Durante a Campanha de Sensibilização ao Uso Racional do Medicamento



Sexo F ☐ M ☐ Idade: ____ anos

É a primeira vez que é abordado/a sobre o tema: “Uso Responsável do Medicamento”?

Sim ☐ Não ☐

Acha que iniciativas de sensibilização como esta são importantes?

Sim ☐ Não ☐

Deixe-nos algumas observações/sugestões:

Obrigado pela atenção!