

**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



# **Pegada Hídrica Cinzenta dos Medicamentos**

**Cristiana Pereira Costa**

Monografia orientada pela Professora Doutora Cristina Maria Martins de Almeida, Professora Associada

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2025**



**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



# **Pegada Hídrica Cinzenta dos Medicamentos**

**Cristiana Pereira Costa**

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas  
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Cristina Maria Martins de  
Almeida, Professora Associada

**2025**

## **Agradecimentos**

A realização deste trabalho não seria possível sem o contributo de diversas pessoas, às quais quero manifestar a meu agradecimento.

À minha orientadora, a professora Doutora Cristina Almeida por todo o incentivo, conselhos para elaborar a monografia e ajuda ao longo destes meses. Também por toda a paciência para corrigir esta monografia e pela sua simpatia e boa disposição.

Aos amigos que a FFUL me deu, não poderia ter pedido melhores pessoas para me acompanharem nesta jornada. Obrigada por todo o incentivo, apoio e amizade ao longo destes 5 anos.

Aos meus pais e à minha família, obrigada por não desistirem dos meus sonhos e deixarem voar esta menina açoriana em busca de um futuro melhor. Sem o vosso apoio nada disto seria possível.

Aos meus amigos que estiveram sempre lá nas alturas boas e nas horas em que precisava de um abraço e de uma palavra amiga para ter forças para continuar.

Não posso deixar de lembrar, com muita saudade, a minha avó Margarida e a minha tia das Dores que era como uma segunda avó pra mim, que viram-me começar esta jornada, mas infelizmente já não se encontram cá fisicamente. Levo comigo todos os ensinamentos que me transmitiram, com a certeza de onde quer que elas estejam, estarão sempre a olhar por mim.

## **Declaração de cumprimento do Código de Conduta e de Boas Práticas da Universidade de Lisboa**

Declaro ter desenvolvido e elaborado o presente trabalho em consonância com o Código de Conduta e de Boas Práticas da Universidade de Lisboa. Mais concretamente, afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de fraude académica, que aqui declaro conhecer, e que atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, assumindo na íntegra as responsabilidades da autoria.

## **Resumo**

A água, recurso vital para a vida, está progressivamente em risco devido à ação humana e às pressões ambientais. Para além das alterações climáticas, os contaminantes de interesse emergente, como é o caso dos fármacos, têm despertado preocupações ambientais devido às suas características de persistência, bioacumulação e dificuldade de remoção pelos tratamentos convencionais nas estações de tratamento das águas residuais (ETAR). Estes compostos podem contaminar as águas naturais (superficiais e subterrâneas) no decurso do ciclo de vida do medicamento, desde a conceção das diferentes moléculas com atividade farmacológica, até ao consumo do medicamento, através da excreção e da eliminação inadequada dos medicamentos, os quais põe em risco os ecossistemas aquáticos e de forma direta ou indireta a saúde humana. Esta monografia analisa a pegada hídrica cinzenta associada à presença de resíduos de medicamentos nas águas, explorando a sua importância enquanto indicador ambiental de poluição. Deste modo, realiza-se uma revisão teórica que explora os conceitos da pegada hídrica, a contaminação proveniente das várias fases do ciclo de vida do medicamento, as classes de fármacos mais problemáticas (antibióticos, anti-inflamatórios e analgésicos, hormonas), bem como os impactos destes contaminantes para os ecossistemas. Em paralelo, também são avaliadas as limitações das tecnologias de tratamento convencionais e as tecnologias mais recentes que podem ser aplicadas nas ETAR para remoção destes resíduos farmacêuticos das águas, bem como de diversas iniciativas nacionais e internacionais que desenvolvem projetos nesta área. A falta de investigação que avalie diretamente a pegada hídrica no âmbito farmacêutico destaca a relevância deste tema. Assim, este trabalho visa reunir e sistematizar o conhecimento existente, contribuindo para uma melhor compreensão dos desafios impostos por estes contaminantes, bem como para a reflexão sobre os diversos aspetos que podem ser melhorados, tanto nas tecnologias desenvolvidas, como nas iniciativas existentes de forma a mitigar o problema associado a estes contaminantes e promover uma gestão mais sustentável da água.

**Palavras-chave:** Água; Contaminantes; ETAR; Fármacos; Pegada hídrica cinzenta.

## **Abstract**

Water, a vital resource for life, is under increasing threat due to human activity and environmental pressures. In addition to climate change, emerging contaminants such as pharmaceutical active compounds have raised environmental concerns due to their persistence, bioaccumulation, and the difficulty of removing them from wastewater using conventional treatment methods. These compounds can contaminate natural waters (both surface water and groundwater) throughout the drug's life cycle, from the design of molecules with pharmacological activity, to consumption, excretion, and improper disposal of drugs. This endangers both aquatic ecosystems and human health, either directly or indirectly. This monograph analyzes the grey water footprint associated with pharmaceutical residues in water, exploring their importance as an indicator of environmental pollution. A theoretical review examines the concepts of water footprint and contamination across various stages of the drug life cycle. The most problematic drug classes are also examined, including antibiotics, anti-inflammatories, analgesics, and hormones. The impacts of these contaminants on ecosystems are also evaluated. The limitations of conventional wastewater treatment technologies and the latest technologies that can be used to remove these residues are also evaluated. Various national and international initiatives and projects in this area are also examined. The lack of research directly addressing the pharmaceutical sector's water footprint highlights this topic's relevance. Therefore, this work aims to gather and systematise existing knowledge to contribute to a better understanding of the challenges posed by these contaminants and to reflect on ways to improve existing technologies and initiatives to mitigate the problem.

### **Key words:**

Contaminants; Grey water footprint; Pharmaceutical residues; Water; WPP

## Abreviaturas, Siglas e Acrónimos

<i><math>\alpha</math></i>	Proporção de Lixiviação
<i>a</i>	Quantidade de Substância Administrada por Dia
<i>Abstr</i>	Volume da Água Captada
<b>ADIFA</b>	Associação de Distribuidores Farmacêuticos
<b>AINE</b>	Anti-Inflamatórios Não Esteróides
<b>APC</b>	Antibióticos Promotores de Crescimento
<i>Appl</i>	Quantidade de Substâncias Químicas Utilizada no Solo num Determinado Processo
<b>CAT</b>	Catalase
<i>C<sub>atc</sub></i>	Concentração da Água Captada
<i>C<sub>effl</sub></i>	Concentração do Poluente no Efluente
<b>CEC</b>	<i>Contaminants of Emerging Concern</i> , Contaminantes de Interesse Emergente
<i>C<sub>máx</sub></i>	Concentração Máxima Permitida por Lei para um Determinado Poluente
<i>C<sub>nat</sub></i>	Concentração Natural de um Determinado Poluente no Meio Hídrico Recetor
<b>COX</b>	Enzimas Cicloxigenases
<b>CPX</b>	Ciprofloxacina
<b>DGAV</b>	Direção Geral de Alimentação e Veterinária
<b>E1</b>	Estrona
<i>E<sub>ffl</sub></i>	Volume de Efluente
<b>EPR</b>	<i>Extended Producer Responsibility</i> , Responsabilidade Alargada do Produtor

<b>ESBL</b>	<i>Extended Spectrum Beta-Lactamase</i> , Beta-Lactamases de Largo Espectro
<b>ETAR</b>	Estação de Tratamento de Águas Residuais
<b>EUA</b>	Estados Unidos da América
<i>f<sub>e</sub></i>	Fração Excretada
<i>f<sub>d</sub></i>	Fração Emitida Diretamente para as Pastagens
<i>f<sub>man</sub></i>	Fração de Estrume
<i>f<sub>r</sub></i>	Fração Removida pelo Tratamento das Águas Residuais
<b>GSK</b>	<i>Glaxo Smith Kline</i>
<b>GWF</b>	<i>Gray Water Footprint</i> , Pegada Hídrica Cinzenta
<b>IA</b>	Inteligência Artificial
<b>INFARMED I.P.</b>	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.
<i>k</i>	Taxa de Degradação
<i>L</i>	Carga de Poluente
<i>L<sub>crit</sub></i>	Carga Crítica de Poluente
<i>L<sub>d[i]</sub></i>	Carga Proveniente do Estrume Diretamente Emitido para as Pastagens
<i>L<sub>h</sub></i>	Carga Farmacêutica Humana
<i>L<sub>in [i,m]</sub></i>	Carga Indireta do Estrume Aplicada nos Campos após Armazenamento Temporário
<i>L<sub>t[i]</sub></i>	Carga Total de um Fármaco Veterinário Específico Proveniente de Animais do tipo <i>i</i>
<b>ML</b>	<i>Machine Learning</i> , Aprendizagem Automática
<b>OCDE</b>	Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico

<b>ODS</b>	Objetivo de Desenvolvimento Sustentável
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>ONU</b>	Organização das Nações Unidas
<b>PEG</b>	<i>Pharmaceutical Environment Group</i> , Grupo Farmacêutico para o Ambiente
<b>PCRs</b>	<i>Product Category Rules</i> , Regras de Categoria de Produto
<b>PET</b>	<i>Polyethylene Terephthalate</i> , Politereftalato de Etileno
<b>PNEC</b>	Concentrações Sem Efeito Previsível
<b>PNUMA</b>	Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente
<b>PSCI</b>	<i>Pharmaceutical Supply Chain Initiative</i> , Iniciativa da Cadeia de Abastecimento Farmacêutico
<b>QR</b>	Quociente de Risco
<b>R</b>	Escoamento do Corpo de Água
<b>REACH</b>	<i>Registration, Evaluation and Authorization of Chemicals</i> , Registo, Avaliação, Autorização e Restrição de Substâncias Químicas
<b>S</b>	Vendas do Produto Farmacêutico numa Área Geográfica Definida
<b>SMX</b>	Sulfametoxazol
<b>SOD</b>	Enzima Superóxido Dismutase
<b>T</b>	Duração do Período de Armazenamento
<b>Valormed</b>	Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos

# Índice

Agradecimentos.....	iv
<b>Declaração de cumprimento do Código de Conduta e de Boas Práticas da Universidade de Lisboa .....</b>	<b>v</b>
Resumo.....	vi
Abstract.....	vii
Abreviaturas, Siglas e Acrónimos .....	viii
Índice.....	xi
Índice de Figuras.....	xiii
Índice de Tabelas.....	xv
<b>Introdução .....</b>	<b>1</b>
<b>1. Metodologia .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Sustentabilidade versus Pegada Ecológica.....</b>	<b>5</b>
2.1 Nota Introdutória.....	5
2.1 Pegada Hídrica .....	7
2.2 Pegada Hídrica Cinzenta: Impacto Ambiental e Regulamentação .....	13
2.3 Regulamentação e Normas Internacionais .....	14
<b>3. Avaliação da Pegada Hídrica .....</b>	<b>18</b>
3.1 Método de Cálculo da Pegada Hídrica Cinzenta .....	18
3.2 Pegada Hídrica Cinzenta vs Setor Farmacêutico .....	21
3.3 Modelos e Ferramentas Utilizadas .....	26
<b>4. Ciclo de Vida do Medicamento versus Pegada Hídrica .....</b>	<b>29</b>
4.1 Ciclo de Vida do Medicamento .....	29
4.2 Formulação .....	30
4.3 Indústria Farmacêutica .....	33
4.4 Farmácia Hospitalar .....	37
4.5 Transporte e Distribuição.....	40
4.6 Pós-venda: Uso e Eliminação de Medicamentos .....	41
<b>5. Contaminação Hídrica por Resíduos de Medicamentos .....</b>	<b>44</b>
5.1 Excreção de Fármacos no Meio Ambiente (Urina e Fezes).....	44
5.2 Eliminação Inadequada de Medicamentos Fora de Prazo ou Não Utilizados ...	46
5.3 Poluição de Rios e Lençóis Freáticos por Fármacos.....	48
5.4 Casos de Estudo .....	51
5.4.1 Antibióticos.....	51
5.4.2 Hormonas e Contracetivos .....	57
5.4.3 Analgésicos e AINE.....	59
5.4.4 Psicotrópicos e Antidepressivos .....	62
5.4.5 Antifúngicos.....	64
<b>6. Impactos Ambientais e na Saúde Pública .....</b>	<b>67</b>
6.1 Efeitos da Contaminação Hídrica na Biodiversidade Aquática .....	67
6.2 Desenvolvimento de Resistência Microbiana .....	71
6.3 Potencial impacto na Saúde Humana.....	76
<b>7. Redução da Pegada Hídrica Cinzenta.....</b>	<b>80</b>
7.1 Tecnologias para Remoção de Resíduos Farmacêuticos .....	80
7.1.1. Tratamentos Biológicos .....	80

7.1.2. Tratamentos Avançados .....	82
7.2 Desenvolvimento e Implementação de Medicamentos Sustentáveis.....	89
7.3 Avanços Tecnológicos no Tratamento de Águas Residuais .....	94
7.4 Educação e Conscientização dos Consumidores.....	100
<b>Conclusão e Perspetivas Futuras .....</b>	<b>106</b>
<b>Bibliografia e Referências Bibliográficas.....</b>	<b>108</b>
<b>Anexos .....</b>	<b>135</b>

## **Índice de Figuras**

<b>Figura 1:</b> Versões comuns do diagrama de sustentabilidade.....	6
<b>Figura 2:</b> Áreas monitorizadas pela pegada ecológica. ....	6
<b>Figura 3:</b> Pegada hídrica direta e indireta. ....	6
<b>Figura 4:</b> As três componentes da pegada hídrica .....	9
<b>Figura 5:</b> Pegada hídrica verde por país no período de 1996-2005.....	10
<b>Figura 6:</b> Pegada hídrica azul por país no período de 1996-2005 .....	10
<b>Figura 7:</b> Pegada hídrica cinzenta por país no período de 1996-2005.....	11
<b>Figura 8:</b> Pegada hídrica total por país no período de 1996-2005.....	12
<b>Figura 9:</b> Pegada Hídrica Total de vários países da Europa versus EUA.....	13
<b>Figura 10:</b> Pegada Hídrica Cinzenta per capita da Alemanha e dos Países Baixos para medicamentos de uso humano .....	24
<b>Figura 11:</b> Circuito do Medicamento de uso Humano .....	29
<b>Figura 12:</b> As fases dos ensaios clínicos .....	31
<b>Figura 13:</b> Nexo-água energia na Indústria Farmacêutica.....	34
<b>Figura 14:</b> Diagrama com as concentrações medidas para cada substância ativa .....	38
<b>Figura 15:</b> Impacto ambiental das atividades associadas à distribuição farmacêutica.....	40
<b>Figura 16:</b> Principais vias de entrada de resíduos medicamentosos no ambiente. ....	41
<b>Figura 17:</b> Reações de metabolização de um fármaco .....	44
<b>Figura 18:</b> Frequências de deteção e número de fármacos detetados nos rios de vários continentes .....	49
<b>Figura 19:</b> Diagrama para as classes terapêuticas mais encontradas nas águas subterrâneas.....	51
<b>Figura 20:</b> Frequência (%) de antibióticos e inibidores enzimáticos detetados nas águas superficiais .....	53
<b>Figura 21:</b> Frequência (%) de antibióticos e inibidores enzimáticos detetados nas águas subterrâneas.....	54
<b>Figura 22:</b> Comparação da concentração total de antibióticos medida com o consumo de antibióticos .....	55
<b>Figura 23:</b> Resultados do ensaio GeneBLAzer.....	58
<b>Figura 24:</b> Ocorrência de diversos analgésicos nas águas residuais no mundo.....	59

<b>Figura 25:</b> Concentrações médias de fármacos nos afluentes da ETAR de Beirolas e de Faro Noroeste.....	61
<b>Figura 26:</b> Variações sazonais na ocorrência dos antidepressivos estudados nas águas residuais afluentes.....	63
<b>Figura 27:</b> Determinantes da Resistência Antimicrobiana. ....	72
<b>Figura 28:</b> Percentagem (%) de estirpes de <i>E. coli</i> resistentes aos agentes antimicrobianos testados no 1º e 2º ano.....	74
<b>Figura 29:</b> Quociente de risco para os potenciais riscos à saúde humana por exposição a fármacos na água potável em Putrajaya (Malásia).....	78
<b>Figura 30:</b> Propriedades das membranas porosas.....	82
<b>Figura 31:</b> Interações entre os AINE e o carvão ativado.....	84
<b>Figura 32:</b> Oxidação de Fenton.....	86
<b>Figura 33:</b> Processo de oxidação eletroquímica direta e indireta.....	88
<b>Figura 34:</b> Esquematização da irradiação por ultrassons.....	89
<b>Figura 35:</b> Os doze princípios da química verde.....	91
<b>Figura 36:</b> Diagrama do tratamento de águas residuais numa estação de tratamento	94
<b>Figura 37:</b> Instalação de ozonização e instalação de carvão ativado em pó com separação por ultrafiltração.....	97
<b>Figura 38:</b> Concentrações de fármacos em afluentes e efluentes da ETAR Faro Noroeste sem e com adição de carvão ativado.....	98
<b>Figura 39:</b> Objetivos do Pacto Europeu.....	103
<b>Figura 40:</b> Áreas de atuação da AMR Industry Alliance.....	105

## **Índice de Tabelas**

<b>Tabela 1:</b> Pegada Hídrica Cinzenta por unidade de produto animal produzido na Alemanha e nos Países Baixos.....	25
<b>Tabela 2:</b> Pegada Hídrica Cinzenta da bacia hidrográfica de Vecht.....	26
<b>Tabela 3:</b> Fração de fármacos excretados na forma inalterada nas águas residuais ...	46
<b>Tabela 4:</b> Estudos dos efeitos de vários fármacos em diversas espécies aquáticas ..	135

## **Introdução**

A água é um recurso natural essencial à vida, sendo muito importante não só para o desenvolvimento social e económico, como também para o desenvolvimento de ecossistemas saudáveis e para a própria sobrevivência humana (1).

No entanto, nas últimas décadas temos vivenciado um aumento exponencial da população que, associado ao aumento do número e da dimensão das atividades industriais, bem como à eliminação incorreta de resíduos, ou na utilização de técnicas pouco adequadas para o tratamento das águas, tem agravado a poluição da água contribuindo para a degradação deste recurso natural (1).

A poluição da água continua a ser um tema emergente e atual, face às alterações climáticas e à presença de contaminantes de interesse emergente nas águas naturais, como é caso dos resíduos farmacêuticos (2).

Neste contexto, surge o conceito de pegada hídrica, como uma métrica para medir a quantidade de água consumida e poluída para produzir bens e serviços ao longo de toda a cadeia de abastecimento (3).

A pegada hídrica apresenta três componentes, a pegada hídrica verde referente à água da chuva que é retida na zona radicular do solo e é posteriormente evaporada, transpirada ou incorporada pelas plantas, a pegada hídrica azul que diz respeito às águas superficiais ou subterrâneas encontradas nos rios, lagos ou aquíferos e por fim a pegada hídrica cinzenta que corresponde ao volume ou quantidade de água necessária para diluir a carga poluente gerada durante um processo produtivo (4,5).

Os fármacos são moléculas de natureza química e polaridade muito diversificadas, as quais têm como objetivo prevenir ou tratar determinadas patologias no ser humano e nos animais, mesmo em baixas concentrações(6).

A presença de fármacos nas águas superficiais, representa uma importante carga poluente cuja a diluição exige grandes volumes de água. Assim, a pegada hídrica cinzenta associada aos medicamentos tornar-se um indicador importante para quantificar o impacto ambiental desde da sua produção até ao uso e eliminação, visto que a acumulação de resíduos medicamentosos nas águas resulta em impactos para os ecossistemas e para a saúde humana (2,7).

Alguns fármacos, pertencentes a determinadas classes terapêuticas, apresentam impactos aquáticos mais significativos, como é caso dos anti-inflamatórios e

analgésicos, os quais, por pertencerem ao grupo dos medicamentos de venda livre, apresentam consumos elevados a nível mundial, o que se traduz em níveis mais elevados nas águas (8,9).

Outras das classes terapêuticas mais alarmantes são os antibióticos, cuja utilização tem aumentado, não só em medicina humana, mas também, na pecuária e cujas previsões de consumo tendem a aumentar (7). Este aumento terá impacto não só na qualidade da água, mas também podem contribuir significativamente para o aumento da resistência aos antibióticos (10).

Nos ecossistemas aquáticos, os impactos causados pelos fármacos podem ser de dois tipos, com base na composição do efluente e com base nos efeitos tóxicos sobre a fauna aquática (6).

Os vários estudos de ocorrência na água evidenciam os efeitos da presença de diversos fármacos pertencentes a várias classes terapêuticas. Por exemplo, os anti-inflamatórios têm a capacidade de aumentar a produção de radicais livres de oxigénio por alterarem a atividade das enzimas antioxidantes (11). As hormonas, nomeadamente o 17-alfa-etinilestradiol diminui a produção de ovos e a fertilidade, afetando o desenvolvimento reprodutivo dos peixes (12,13).

Com o objetivo de reduzir a presença destes compostos nas águas, têm sido desenvolvidas novas técnicas que permitam uma remoção mais eficiente destes resíduos das águas face às técnicas convencionais aplicadas nas estações de tratamento de águas residuais (ETAR) (14). Para além disso, a educação e a consciencialização dos consumidores através de campanhas de sensibilização, como por exemplo as da Valormed em Portugal, bem como outras iniciativas internacionais, visam sensibilizar as populações para a adoção de práticas sustentáveis, de forma a reduzir o impacto dos medicamentos no meio aquático (15,16).

Apesar da crescente preocupação com a contaminação hídrica por fármacos, existem poucos estudos que usem diretamente a métrica da pegada hídrica cinzenta evidenciando assim a existência de uma lacuna científica no conhecimento atual, o que mostra que este é ainda um tema pouco explorado, reforçando a necessidade de se investigar mais esta área.

De forma a responder a estas questões, desenvolveu-se um trabalho teórico, dividido em 7 secções cujo objetivo foi analisar a pegada hídrica cinzenta associada aos medicamentos, identificando os pontos críticos ao longo do ciclo de vida do

medicamento, bem como analisar as consequências da presença destes resíduos nas águas e explorar as estratégias disponíveis para mitigar o seu impacto ambiental. A primeira secção consiste nos materiais e métodos utilizados para realizar a pesquisa e seleccionar a informação obtida: fontes utilizadas, palavras-chave escolhidas e critérios de seleção ou exclusão da informação disponível.

A segunda secção aborda os conceitos de sustentabilidade e pegada ecológica, com destaque para a pegada hídrica e para as suas três componentes, bem como para a regulamentação e normas internacionais que visam a monitorização da qualidade da água.

A terceira secção aborda o método de cálculo da pegada hídrica cinzenta, bem como a sua aplicação no setor farmacêutico, assim como outros modelos e ferramentas utilizados com a mesma finalidade.

Na quarta secção percorre-se todo o ciclo de vida do medicamento e percebe-se o impacto que cada fase tem nos recursos hídricos. Na quinta secção abordam-se fontes de contaminação da água por resíduos farmacêuticos bem como as classes de fármacos que mais contribuem para essa contaminação.

A penúltima secção apresenta os impactos ambientais na saúde pública decorrentes da poluição das águas por fármacos.

O trabalho termina com a apresentação dos métodos e estratégias para a redução da pegada hídrica cinzenta, incluindo soluções tecnológicas, políticas e ações educativas.

## 1. Metodologia

Esta monografia constitui uma revisão da literatura existente sobre o tema selecionado.

Numa primeira fase fez-se uma pesquisa mais abrangente sobre o que se encontrava disponível subordinado ao tema “Pegada Hídrica Cinzenta dos Medicamentos” de forma a escolher as várias secções a incluir na monografia.

Posteriormente para reunir a informação para redigir as várias secções, foram consultados diversos artigos científicos, artigos de revisão, guidelines, decretos lei e também alguns sites de instituições reconhecidas a nível nacional e internacional como a Organização Mundial de Saúde e da *Water Footprint Network*.

A pesquisa de informação para a elaboração desta monografia decorreu desde do fim de janeiro até ao fim de maio com recurso a diversos motores de busca como o *PubMed*, *Google Scholar* e *Elsevier*.

Tentou-se utilizar publicações mais recentes, no entanto para alguns assuntos foi necessário recorrer a publicações mais antigas.

Alguns dos termos mais utilizados para orientar a pesquisa foram *water footprint*, *gray water footprint* e *pharmaceutical residues*.

## **2. Sustentabilidade *versus* Pegada Ecológica**

### **2.1 Nota Introdutória**

A conservação ambiental tornou-se uma questão vital no contexto mundial, principalmente devido aos efeitos das mudanças climáticas e da sobre exploração dos recursos naturais. O ser humano consome os recursos terrestres de tal forma que, ultrapassam a sua capacidade biológica de renovação. Toda a atividade humana cria uma pressão ambiental devido à necessidade de água, infraestruturas, energia e alimentos, tendo como consequências a poluição, esgotamento de recursos e desequilíbrio ecológico (17).

O termo sustentabilidade foi usado pela primeira vez nos círculos florestais alemães por Hans Carl von Carlowitz, após publicação em 1713 do seu livro *Sylvicultura Oeconomica*, cujo capítulo 2 é subordinado ao tema “Sustainability, Are we limited by knowledge or Resources?”. Carlowitz sugeriu um uso sustentável dos recursos florestais, o que implicava manter um equilíbrio entre a colheita de árvores velhas e garantir que houvesse árvores jovens suficientes para substituí-las (18).

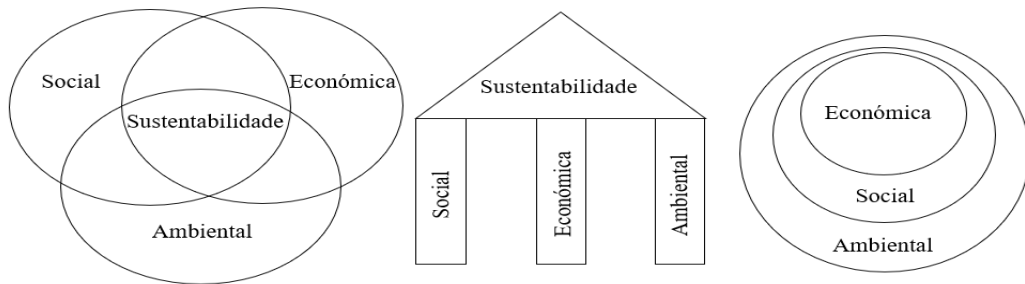
No entanto, o conceito de desenvolvimento sustentável só passou a ganhar mais destaque a partir do Relatório Brundtland em 1987, onde se define que o desenvolvimento sustentável é o desenvolvimento que atende às necessidades do presente sem comprometer a capacidade das gerações futuras de satisfazerem as suas próprias necessidades (19,20).

Atualmente a sustentabilidade é frequentemente entendida através de três pilares: social, económico e ambiental, a qual é frequentemente ilustrada por vários esquemas, nomeadamente, os apresentados na figura 1 (19,21).

A sustentabilidade envolve o desenvolvimento de um ambiente viável e habitável para a sociedade, em alinhamento com os objetivos de preservação ambiental e conservação ecológica. O fator económico reconhece que todos os desafios ambientais e de sustentabilidade estão diretamente ligados à produção e ao consumo económico e precisam de ser considerados em conjunto com os restantes objetivos (22).

Por outro lado, o conceito de pegada ecológica surge da necessidade de medir a quantidade de natureza disponível e a necessária para sustentar a atividade humana (7). Este conceito foi concebido em 1990 por Mathis Wackernagel e William Rees na Universidade da Colúmbia

Britânica (Canadá). A pegada ecológica mede o volume de recursos naturais que uma sociedade ou atividade utiliza, em relação à capacidade de recuperação da Terra. A pegada ecológica proporciona uma maneira de medir o impacto ambiental que o ser humano causa, em termos de terra e de recursos humanos necessários para promover as suas atividades (23).



**Figura 1:** Versões comuns do diagrama de sustentabilidade. Adaptado de: Gonçalves T D. & Machado J S, 2023(21)

A pegada ecológica monitoriza a utilização de áreas de superfície produtivas. Geralmente essas áreas são terras de cultivo, pastagens, zonas de pesca, terrenos construídos, áreas florestais e procura de carbono no solo (matéria orgânica) como podemos observar na figura 2 (23).



**Figura 2:** Áreas monitorizadas pela pegada ecológica. Adaptado de Ecological Footprint - Global Footprint Network (23)

As terras de cultivo são as mais produtivas entre todos os tipos de solo e compreendem regiões utilizadas para cultivo de alimentos destinados ao consumo humano, bem como de rações para o gado, culturas de oleaginosas e borracha. Devido à falta de dados mundiais consistentes, os cálculos atuais da pegada ecológica das terras de cultivo ainda não consideram até que nível as técnicas agrícolas ou as práticas agrícolas insustentáveis, podem levar a longo prazo, à degradação do solo (24,25) .

As pastagens são utilizadas para a criação do gado para a produção de carne, laticínios, couro e produtos de lã. A pegada das pastagens é estimada comparando a quantidade de alimentos para animais disponíveis num país, com a quantidade de alimentos necessário para os animais produzidos nesse ano (24).

As florestas prestam dois serviços, a pegada dos produtos florestais, que é determinada com base na quantidade de madeira serrada, pasta de papel, produtos de madeira e madeira para combustível consumida por um país numa base anual. Também engloba a pegada de carbono, que representa as emissões de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) resultantes da queima de combustíveis fósseis (25).

A componente da pegada de carbono da pegada ecológica é calculada como a quantidade de terreno florestal necessária para absorver estas emissões de CO<sub>2</sub>. Atualmente, a pegada de carbono é a maior parte da pegada ecológica da humanidade (25).

A pegada ecológica das zonas de pesca é determinada a partir de estimativas da captura máxima sustentável para diversas espécies de peixes (24).

A pegada ecológica de terrenos construídos é calculada com base na área de terra coberta por infraestruturas humanas como transportes, habitação, estruturas industriais e de barragens para a produção de energia hidroelétrica (25).

Embora a pegada ecológica seja um instrumento fundamental para avaliar a influência humana na biocapacidade do planeta, ela não abrange diretamente a utilização da água pelo que então utiliza-se a pegada hídrica, muito importante para a gestão responsável da água (23,26).

## **2.1 Pegada Hídrica**

De acordo com a Organização das Nações Unidas (ONU), a água está no cerne do desenvolvimento sustentável e é essencial para o desenvolvimento socioeconómico, produção de energia e alimentos, ecossistemas saudáveis e para a sobrevivência humana em si(1).

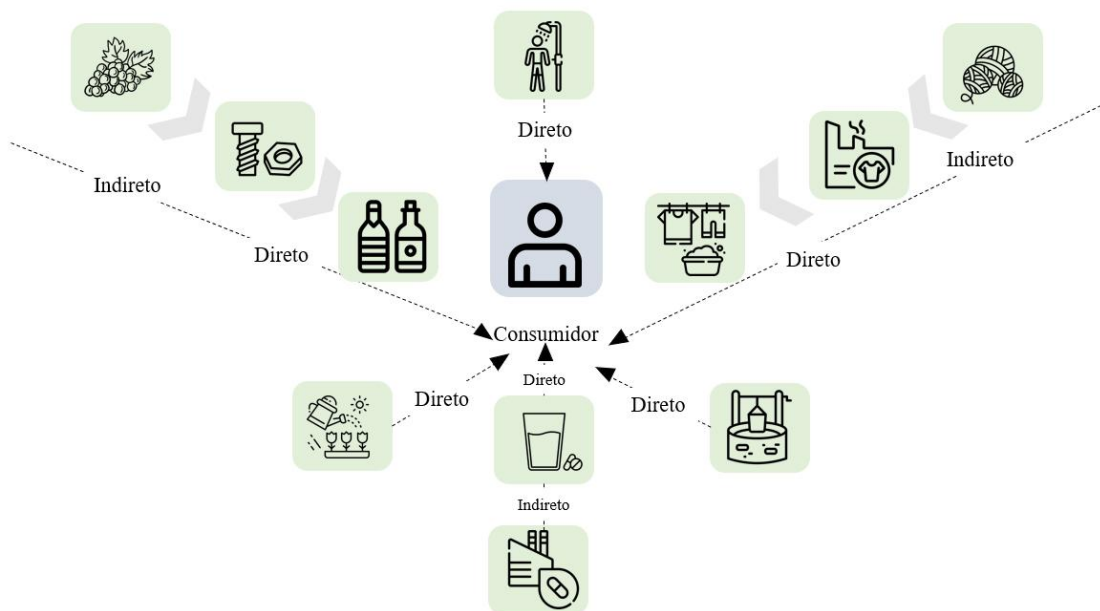
Em função do crescimento mundial da população, observa-se uma necessidade crescente de equilibrar todas as carências comerciais concorrentes sobre os recursos hídricos, para que as comunidades tenham o suficiente para as suas necessidades (1).

Em 2002, Arjen Hoekstra, professor holandês e cientista de renome, criou o conceito de pegada hídrica, como uma métrica para medir a quantidade de água consumida e poluída para produzir bens e serviços ao longo de toda a cadeia de abastecimento (3).

A pegada hídrica apresenta a apropriação humana dos recursos limitados de água doce do mundo e fornece, assim, uma base para avaliar o impacto dos bens e serviços nos sistemas de água doce e formular estratégias para reduzir esse impacto (27).

A pegada hídrica examina o uso direto e indireto da água por um processo, produto, empresa ou setor, englobando o consumo e a poluição da água durante todo o ciclo de produção, desde a cadeia de abastecimento até ao consumidor final (4).

Também é possível utilizar a pegada hídrica para medir a quantidade de água necessária para produzir todos os bens e serviços consumidos por um indivíduo ou comunidade, uma nação ou toda a humanidade. Isto inclui também a pegada hídrica direta, que é a água utilizada diretamente pelo(s) indivíduo(s) e a pegada hídrica indireta que é a soma das pegadas hídricas de todos os produtos consumidos, tal como apresentado na figura 3 (4).



**Figura 3:** Pegada hídrica direta e indireta. Adaptado de: What is a water footprint? – Water Footprint Network (4)

A pegada hídrica apresenta três componentes: a pegada hídrica verde, a pegada hídrica azul e a pegada hídrica cinzenta (figura 4).

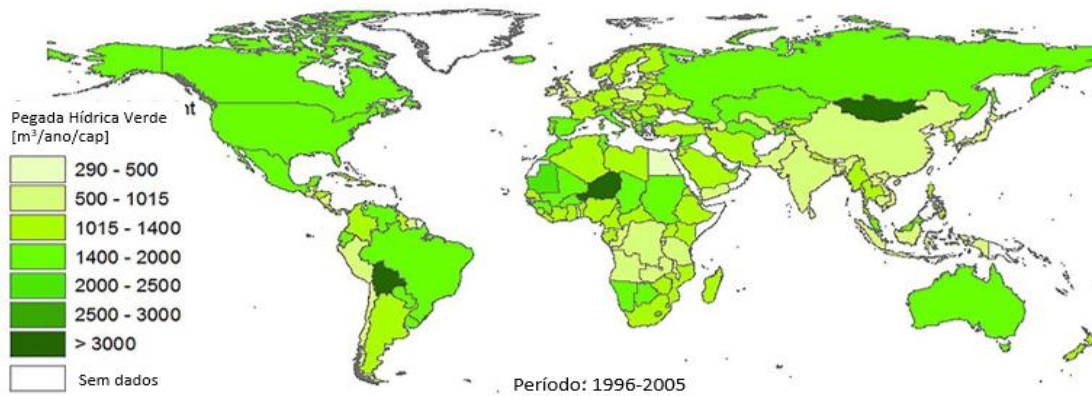


**Figura 4:** As três componentes da pegada hídrica. Adaptado de *Sunhak Peace Prize* (28)

A pegada hídrica verde refere-se à água da chuva que é retida na zona radicular do solo e que é posteriormente evaporada, transpirada ou utilizada pelas plantas. Torna-se especialmente importante para os produtos agrícolas, hortícolas e florestais (4).

No que diz respeito ao setor farmacêutico, esta água torna-se importante quando falamos de medicamentos à base de plantas visto que desempenha um papel importante no cultivo de matérias-primas vegetais utilizadas na indústria farmacêutica (29). Como por exemplo o *Ginko Biloba* que apresenta na sua composição diversos compostos, como os flavonoides que auxiliam no tratamento de distúrbios cognitivos, nomeadamente a diminuição da memória (30).

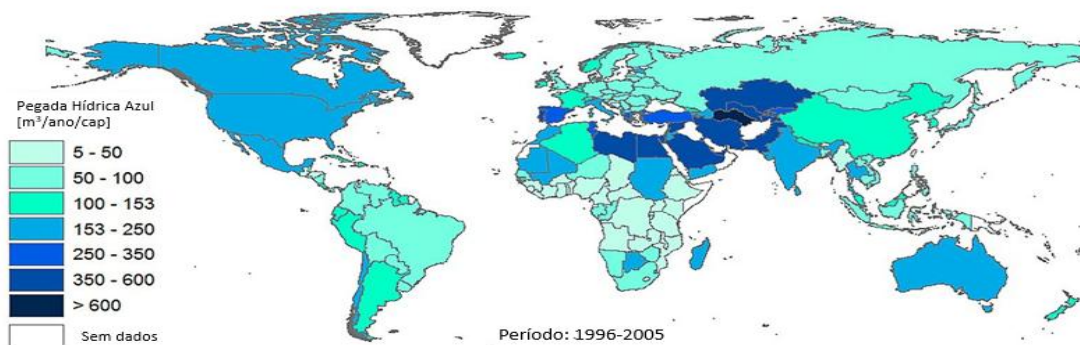
Na figura 5 podemos observar que a distribuição da pegada hídrica verde, é maior em áreas tropicais e florestais, como na América do Sul, algumas partes da África Central e no Sudeste Asiático. Isto indica uma maior disponibilidade de chuva e predominância de práticas agrícolas que aproveitam esta fonte hídrica. Por outro lado, regiões áridas como o Norte de África e algumas áreas do Médio Oriente, mostram valores mais reduzidos, evidenciando uma menor contribuição da água das chuvas no consumo agrícola (31).



**Figura 5:** Pegada hídrica verde por país no período de 1996-2005. Adaptado de: Hoekstra A.Y & Mekonnen M, 2011(31)

A pegada hídrica azul representa a água de fontes hídricas superficiais ou subterrâneas e que é evaporada, incorporada num produto ou retirada de uma massa de água e devolvida a outra, ou devolvida num momento diferente. A agricultura, a indústria e a utilização doméstica da água podem, cada uma delas, ter uma pegada hídrica azul (4).

Na pegada hídrica azul, como podemos ver na figura 6, o consumo de água superficial e subterrânea é mais elevado em áreas áridas e semiáridas, como o Médio Oriente, a Ásia Central e algumas regiões da Austrália, em função da necessidade de rega intensa. Locais como os Estado Unidos da América, Espanha e Paquistão também mostram valores altos, o que indica uma forte dependência de fontes de água azul para as atividades destas regiões. Por outro lado, a América do Sul e grande parte de África exibem valores consideravelmente baixos, indicando uma menor dependência deste tipo de recurso (31).

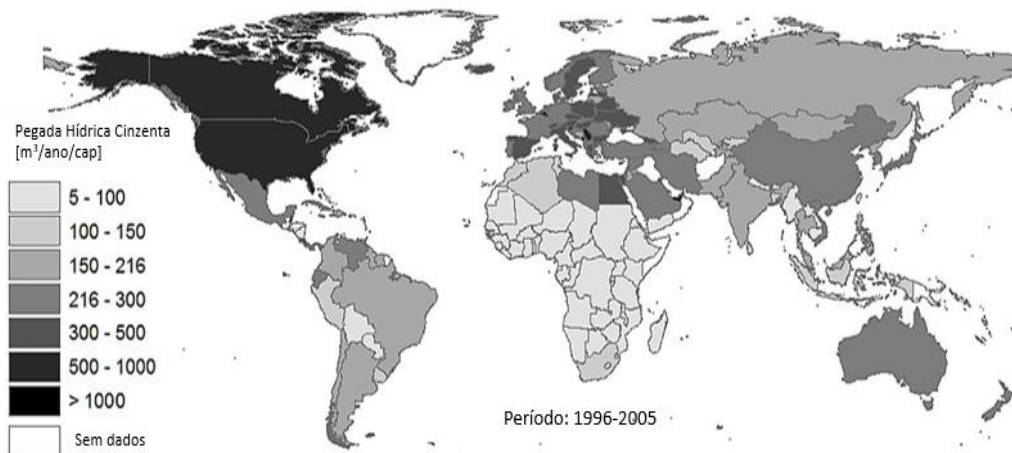


**Figura 6:** Pegada hídrica azul por país no período de 1996-2005. Adaptado de: Hoekstra A.Y & Mekonnen M, 2011(31)

A pegada hídrica cinzenta refere-se à poluição da água e é definida como o volume de água doce necessário para assimilar a carga de contaminantes, dadas as concentrações naturais de alguns deles e os padrões de qualidade do meio recetor (5,32).

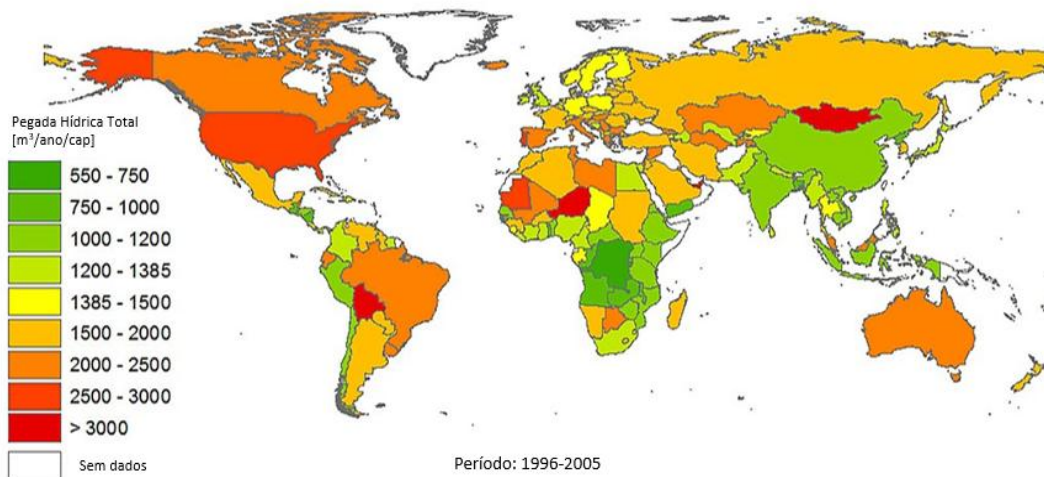
A figura 7 ilustra os efeitos da poluição da água, mostrando que os Estados Unidos da América, a China e determinadas regiões da Europa têm as maiores pegadas hídricas cinzentas. Isto sugere a necessidade de um grande volume de água requerido para diluir os contaminantes industriais e agrícolas (31).

Em contrapartida, África e certas regiões da América do Sul mostram valores inferiores, o que pode estar vinculado tanto a níveis de poluição mais baixos ou a uma capacidade industrial reduzida em algumas localidades (31).



**Figura 7:** Pegada hídrica cinzenta por país no período de 1996-2005. Adaptado de: Hoekstra A.Y & Mekonnen M, 2011(31)

Numa avaliação global da pegada hídrica, como observamos na figura 8, percebemos que as regiões a verde apresentam uma pegada hídrica inferior à média global e que as regiões desde do amarelo ao vermelho têm uma pegada hídrica superior à média global. Assim, regiões como os Estados Unidos, China, Índia e Brasil apresentam valores mais elevados, indicando uma maior carência ou necessidade de água em todas as suas formas. Áreas de elevada densidade populacional e de intensa atividade agrícola e industrial têm uma contribuição significativa para estes dados. Por outro lado, localidades menos industrializadas ou com menor população, apresentam uma pegada hídrica total inferior (31,33).

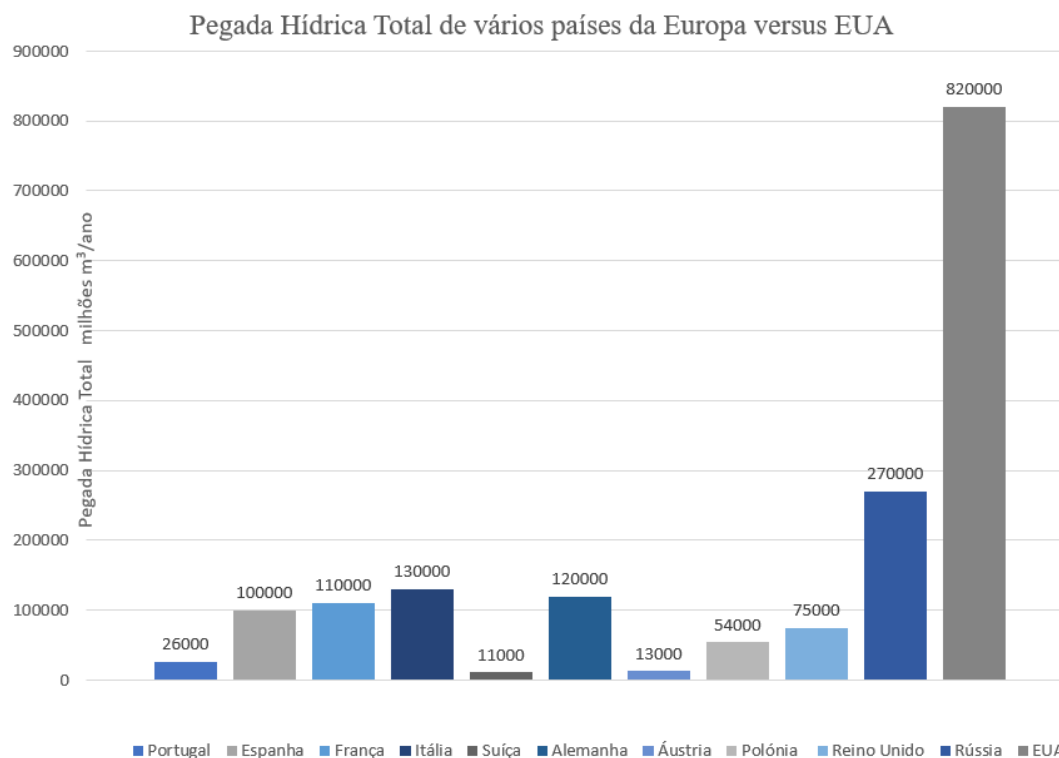


**Figura 8:** Pegada hídrica total por país no período de 1996-2005. Adaptado de: Hoekstra A.Y & Mekonnen M, 2011(31)

Na figura 9 podemos comparar a pegada hídrica total dos Estados Unidos da América (EUA) com a de vários países Europeus e da Rússia, a qual evidencia as grandes diferenças entre as várias regiões. Os EUA apresentam uma pegada hídrica total de 820.000 milhões de m³/ano, muito superior à dos países europeus em análise (34). Na Europa, a pegada hídrica mais elevada pertence à Rússia, Itália e Alemanha. Estes números refletem não apenas o tamanho populacional e a extensão territorial, mas também as diferenças na procura ou necessidade hídrica de setores como a agricultura, indústria e consumo doméstico (35).

A discrepância entre os EUA e a Europa pode ser explicada por fatores como um alto consumo per capita nos EUA. O Serviço Geológico dos Estados Unidos estima que as pessoas nos EUA retiram 322 mil milhões de galões de água por dia, incluindo água doce e salgada ( $\approx 1,22 \times 10^9 \text{ m}^3$ ). A maior parte vai para as centrais termoelétricas para arrefecimento, com a agricultura a retirar volumes um pouco menores para a rega. A terceira maior quantidade total de água vai para o abastecimento público (36).

Na Europa, a maior eficiência no uso da água e as políticas da União Europeia promovem uma maior eficiência hídrica, contribuindo para uma pegada hídrica total mais baixa (37).



**Figura 9:** Pegada Hídrica Total de vários países da Europa versus EUA. Adaptado de: National water footprint explorer – Water Footprint Network (34)

## 2.2 Pegada Hídrica Cinzenta: Impacto Ambiental e Regulamentação

A pegada hídrica cinzenta mede o volume de água doce requerido para diluir contaminantes provenientes da ação humana até que a qualidade da água atinja níveis aceitáveis. Este indicador é muito importante para avaliar o efeito da atividade humana nos recursos hídricos e incentivar uma utilização sustentável dos mesmos (5).

A pegada hídrica cinzenta destaca-se como uma métrica essencial para a gestão da qualidade da água visto que, auxilia no desenvolvimento de planos para redução da contaminação dos recursos hídricos assegurando assim, disponibilidade de água de qualidade (5).

Existem várias áreas que contribuem significativamente para a pegada hídrica cinzenta. A indústria através da libertação dos efluentes industriais contendo diversos solventes (38), iões

metálicos (39), pesticidas (40), fármacos (33) , entre outros contaminantes, promove a contaminação dos recursos hídricos (41).

A agricultura é outro dos setores que muito contribui para a pegada hídrica cinzenta (28). A intensificação agrícola impacta a qualidade da água através da libertação de nutrientes, como resultado do manuseamento dos solos e aplicação de fertilizantes, mas também através da libertação de produtos químicos, como os pesticidas ou por meio de contaminação biológica através de microrganismos presentes no estrume dos animais (42).

Os resíduos farmacêuticos também têm um grande contributo para a pegada hídrica cinzenta (33). As múltiplas publicações científicas mostram que as principais fontes de fármacos nos recursos hídricos resultam da descarga de efluentes de águas residuais urbanas, tratadas ou não tratadas, nas massas de água superficiais recetoras, assim como da eliminação incorreta no lixo ou esgoto urbano de medicamentos pelos consumidores e, pelos estabelecimentos de cuidados de saúde e estabelecimentos veterinários (30).

A presença de diversos poluentes na água impacta tanto a saúde humana como todo o ecossistema aquático. Por exemplo, a presença de microrganismos na água pode causar infeções sistémicas, especialmente em pessoas com sistema imunológico debilitado. Também a descarga de elevadas quantidades de metais em corpos d'água resulta em impactos prejudiciais ao meio ambiente e à saúde. Alguns dos impactos negativos de metais em ambientes aquáticos incluem mortalidade da vida marinha, proliferação de algas, destruição ambiental devido a detritos, sedimentação, aumento do fluxo de água e toxicidade de curto e longo prazo devido a contaminantes químicos (41) .

A diminuição da pegada hídrica cinzenta é crucial para manter a qualidade da água, salvaguardar os ecossistemas aquáticos e assegurar a sustentabilidade dos recursos hídricos para as próximas gerações.

### **2.3 Regulamentação e Normas Internacionais**

O aumento da preocupação com a gestão sustentável dos recursos hídricos levou ao desenvolvimento de regulamentação, legislação e normas que visam a monitorização da qualidade da água e a diminuição da pegada hídrica cinzenta.

Uma das organizações que trabalha muito neste assunto é a Organização Mundial de Saúde (OMS) que desempenha um papel essencial na promoção da saúde pública e na proteção da qualidade da água (43).

A OMS elabora uma variedade de orientações relacionadas com a qualidade da água, incluindo água potável, uso seguro de águas residuais e qualidade da água de recreio (43).

No documento *Guidelines for drinking water quality* são definidos padrões para assegurar a segurança da água potável, estabelecendo valores guia para os parâmetros físicos, químicos e biológicos, incluindo fármacos e poluentes industriais (44).

No que diz respeito ao setor farmacêutico um dos documentos elaborados pela OMS, *Pharmaceuticals in drinking-water* visa fornecer orientações práticas e recomendações para gerir a preocupação emergente sobre os fármacos na água potável(45).

Outra entidade importante nesta área é o Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente, também designado de PNUMA, que é a principal agência da ONU dedicada à proteção ambiental. O seu objetivo é inspirar, informar e capacitar nações e povos a melhorar a sua qualidade de vida sem comprometer a das gerações futuras(46).

No que toca aos recursos hídricos, o PNUMA realiza várias intervenções, nomeadamente, realiza parcerias com as partes interessadas pela gestão sustentável e apoia países na avaliação e melhoria da qualidade da água, emite relatórios periódicos sobre a contaminação dos recursos hídricos por diversos poluentes, entre muitas outras iniciativas (47).

Outro dos objetivos do PNUMA é garantir que se atinjam os Objetivos do Desenvolvimento Sustentável também designados de ODS. No que toca aos recursos hídricos, temos o ODS 6 (água potável e saneamento) e o ODS 14 (proteger a vida marinha).

O OD6 tem por objetivo a gestão sustentável dos recursos hídricos e o acesso à água potável e ao saneamento, uma vez que são essenciais para desbloquear o crescimento económico e a produtividade fornecendo um impulso significativo para os investimentos existentes em saúde e educação (48).

O ODS 14 pretende conservar e usar de forma sustentável os oceanos, mares e recursos marinhos para o desenvolvimento sustentável uma vez que os oceanos cobrem mais de 70 por cento da superfície da Terra e desempenham um papel fundamental no suporte à vida no planeta (49).

No que diz respeito a normas internacionais, a ISO 14046:2014 especifica princípios, requisitos e diretrizes relacionados à avaliação da pegada hídrica de produtos, processos e organizações com base na avaliação do seu ciclo de vida (50). Esta norma permite realizar e relatar uma avaliação da pegada hídrica independente, permitindo uma avaliação ambiental mais ampla (50).

De acordo com a ISO 14046:2014, uma avaliação da pegada hídrica deve incluir quatro fases de avaliação do ciclo de vida, nomeadamente, objetivo e âmbito, a análise do inventário da pegada hídrica, a avaliação de impactos e por fim a interpretação de resultados (50).

O Regulamento (CE) n.º 1907/2006, relativo ao registo, avaliação, autorização e restrição de substâncias químicas (REACH) tem como objetivos a regulamentação de substâncias perigosas, a proteção da saúde humana e a segurança ambiental (51).

Ao estabelecer diretrizes para o manuseamento, rotulagem e teste de substâncias perigosas, este regulamento contribui para prevenir a contaminação dos corpos de água. Por exemplo, substâncias classificadas como tóxicas ou prejudiciais podem ser monitorizadas e controladas para minimizar a sua libertação no meio ambiente, protegendo assim a qualidade da água e os ecossistemas aquáticos (51).

Outro regulamento importante é a Diretiva sobre Padrões de Qualidade Ambiental (2008/105/EC) que estabelece normas de qualidade ambiental para substâncias prioritárias e para outros poluentes a fim de alcançar um bom estado químico das águas de superfície (52). Estas substâncias incluem os metais cádmio, chumbo, mercúrio e níquel, e os seus compostos, benzeno, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e vários pesticidas. Muitas destas substâncias prioritárias estão classificadas como perigosas (53).

A Diretiva (UE) 2013/39 do Parlamento Europeu e do Conselho de 12 de agosto de 2013 define regras mais rigorosas para a preservação dos recursos hídricos, implementando novos critérios para substâncias prioritárias (54).

De acordo com esta diretiva, a contaminação das águas e dos solos por resíduos farmacêuticos constitui uma preocupação ambiental nova, onde a avaliação e o controlo do risco dos medicamentos para o meio aquático, ou por intermédio deste, deverão ter em devida consideração os objetivos ambientais da União Europeia (54).

Assim sendo, moléculas como o diclofenac, o 17-beta-estradiol e o 17-alfa-etinilestradiol são incluídos na primeira lista de vigilância, a fim de recolher dados de

ocorrência que permitam adotar medidas adequadas para fazer face ao risco que essas substâncias constituem (54).

Esta diretiva visa reduzir os impactos destas substâncias na qualidade da água e na biodiversidade aquática, garantindo um controlo mais eficaz da contaminação provocada por poluentes emergentes (54).

Estas regulamentações e padrões internacionais são fundamentais para reduzir os efeitos ambientais dos resíduos farmacêuticos e assegurar a qualidade das águas globais.

### 3. Avaliação da Pegada Hídrica

#### 3.1 Método de Cálculo da Pegada Hídrica Cinzenta

A avaliação da pegada hídrica tem como finalidade examinar de que forma as ações humanas ou determinados produtos estão ligados a problemas de escassez e poluição da água, além de investigar como essas atividades e produtos podem tornar-se mais sustentáveis em relação aos recursos hídricos (5).

De acordo com o *Water Footprint Network* a pegada hídrica cinzenta, também designada de GWF (*Gray Water Footprint*) é determinada dividindo a carga de poluente ( $L$ , massa/tempo) pela diferença entre a sua concentração máxima permitida por lei ( $c_{m\acute{a}x}$ , massa/volume) e a concentração que já existe naturalmente no corpo de água que o vai receber ( $c_{nat}$ , massa/volume), de acordo com a equação 1 (5).

$$GWF = \frac{L}{c_{m\acute{a}x} - c_{nat}} \quad (\text{volume/tempo}) \quad \text{Eq. (1)}$$

A concentração natural no corpo de água recetor corresponde à concentração que ocorreria se não houvesse interferências humanas nesse recurso de água. Para substâncias produzidas pelo ser humano, como é o caso dos medicamentos, que naturalmente não surgem na água considera-se a concentração natural igual a zero (5).

Quando não se conhece com precisão as concentrações naturais de um determinado composto, estas são consideradas baixas e de forma a facilitar o cálculo, o parâmetro  $c_{nat}$  é muitas vezes, considerado nulo, pelo que resultará numa pegada hídrica subestimada (5).

A utilização da concentração natural de um determinado poluente e não da concentração real desse poluente no recurso hídrico prende-se com o facto de que a pegada hídrica cinzenta é um indicador de assimilação utilizada (5).

A capacidade de assimilação de um corpo de água recetor é função da diferença entre a concentração máxima permitida e a concentração natural de uma substância. Se utilizássemos a concentração real para realizar os cálculos, obteríamos a capacidade de assimilação

remanescente, que varia ao longo do tempo, dependendo do grau de poluição do recurso hídrico(5).

Quando se obtém uma pegada hídrica cinzenta maior que zero não significa automaticamente que os padrões de qualidade da água foram infringidos, apenas indica-nos que parte da capacidade de assimilação já foi consumida (5).

Enquanto a pegada hídrica cinzenta calculada for menor do que o fluxo existente das águas superficiais ou subterrânea, ainda existe água suficiente para diluir os contaminantes, mantendo a concentração dentro dos parâmetros permitidos.

Quando o efluente contém uma carga muito elevada de contaminantes, pode acontecer que a pegada hídrica cinzenta calculada, exceda o caudal existente das águas superficiais ou subterrâneas. Neste caso, a poluição ultrapassa a capacidade de assimilação do corpo de água recetor (5).

O facto de que a pegada hídrica cinzenta possa exceder o fluxo de água disponível, demonstra que esta não representa o volume de água contaminada, já que não é possível contaminar um volume de água superior ao existente. Pelo contrário, a pegada hídrica cinzenta funciona como um indicador da intensidade da contaminação da água representado pelo volume de água doce requerido para assimilar a quantidade existente de poluentes (5).

Quando a quantidade de poluentes lançada num corpo de água atinge um determinado limite crítico, conhecido como carga crítica ( $L_{crit}$ ), a capacidade de assimilação do ecossistema hídrico é completamente consumida. Neste caso, a pegada hídrica cinzenta torna-se equivalente ao próprio escoamento do corpo hídrico o que significa que toda a água disponível está a ser utilizada exclusivamente para a diluição dos poluentes, sem possibilidade de aproveitamento para outros fins, como abastecimento humano ou irrigação (5).

A carga crítica ( $L_{crit}$ , em massa/ tempo) corresponde à carga de poluentes que irá consumir completamente a capacidade de assimilação do corpo de água recetor. Ela pode ser calculada através da multiplicação do escoamento do corpo de água ( $R$ , em volume/tempo) pela diferença entre a concentração máxima aceitável e a concentração natural (equação 2)(5).

$$L_{crit} = R \times (c_{m\acute{a}x} - c_{nat}) \quad \left( \frac{\text{massa}}{\text{tempo}} \right) \quad \text{Eq. (2)}$$

Dependendo se temos uma fonte pontual ou difusa de poluição, o método do cálculo da pegada hídrica cinzenta pode seguir outras equações mais específicas.

Nos casos de fontes pontuais de poluição, ou seja, quando os poluentes são lançados diretamente em águas superficiais, na forma de uma descarga de águas residuais, a carga pode ser determinada medindo o volume do efluente e a concentração de um poluente no efluente (5).

De forma mais concreta, a carga poluente pode ser determinada pelo volume de efluente ( $Effl$ , em volume/tempo) multiplicado pela concentração do poluente no efluente ( $c_{effl}$ , em massa/volume) subtraindo o volume da água captada ( $Abstr$ , em volume/tempo), multiplicado pela concentração da água captada ( $c_{act}$ , em massa/volume), como podemos observar na equação 3 (5).

$$GWF = \frac{L}{c_{m\acute{a}x} - c_{nat}} = \frac{Effl \times c_{effl} - Abstr \times c_{act}}{c_{m\acute{a}x} - c_{nat}} \left( \frac{volume}{tempo} \right) \text{ Eq. (3)}$$

Quanto às fontes difusas de poluição que se caracterizam pela emissão de poluentes de forma dispersa e sem um ponto de origem bem definido, a estimativa da carga não é tão simples como nas fontes pontuais de poluição (5).

Torna-se necessário estimar através de modelos simples ou complexos a fração de substâncias químicas que atingem os recursos de água. O modelo mais simples supõe que uma determinada fração fixa de substâncias químicas atinge a água subterrânea ou superficial, de acordo com a equação 4 (5).

$$GWF = \frac{L}{c_{m\acute{a}x} - c_{nat}} = \frac{\alpha \times Appl}{c_{m\acute{a}x} - c_{nat}} \left( \frac{volume}{tempo} \right) \text{ Eq. (4)}$$

Na equação 4 o fator adimensional  $\alpha$  indica a proporção de lixiviação, caracterizado como a proporção de substâncias químicas aplicadas que atingem os corpos de água. A variável  $Appl$  indica a quantidade de substâncias químicas utilizada no solo num determinado processo (em massa/tempo) (5).

Esta é a forma mais básica e menos elaborada de avaliar a pegada hídrica cinzenta no contexto de poluição difusa, sugerindo-se a sua utilização apenas num contexto inicial onde não há tempo para uma análise mais minuciosa (5).

Para se obter mais detalhe na análise pode-se recorrer a uma análise categorizada em três níveis, onde o nível um corresponde ao método inicial apresentado na equação 4, o nível dois e o nível três já utilizam modelos e técnicas mais sofisticados. Do nível um ao nível três a precisão aumenta, mas a viabilidade de aplicação diminui (5).

### **3.2 Pegada Hídrica Cinzenta vs Setor Farmacêutico**

No que se refere ao setor farmacêutico, a pegada hídrica cinzenta é determinada com base nos fármacos, assim como os seus metabolitos que são introduzidos no meio aquático a partir de diversas fontes e trajetórias de contaminação (33).

Estes contaminantes podem ter origem em diferentes fontes, sendo classificadas como fontes difusas e fontes pontuais, conforme a sua forma de emissão para o meio ambiente (5).

Ao nível dos medicamentos, podemos considerar como fontes difusas os fármacos originários de atividades humanas, como os fármacos não metabolizados ou composto inalterado, assim como os seus metabolitos, bem como o descarte indevido de medicamentos não utilizados, levando assim à entrada destas substâncias no ambiente aquático, principalmente através das águas residuais (55).

Também podemos considerar como fonte difusa, a utilização de medicamentos na agropecuária para tratamento de doenças dos animais. Apesar da utilização de medicamentos como os antibióticos nos animais ser bastante regulamentada e restrita em vários países, estes ainda podem ser utilizados através de prescrições veterinárias. O que acontece é que da mesma forma que os humanos, os fármacos não metabolizados e os metabolitos podem atingir o meio aquático (55).

No que diz respeito às fontes pontuais de poluição, na área farmacêutica podemos ter os hospitais e as clínicas médicas que contribuem com uma carga significativa de produtos farmacêuticos para os efluentes das águas residuais devido à excreção de fármacos pelos doentes e às atividades laboratoriais, de diagnóstico e de investigação (55).

A indústria farmacêutica constitui uma preocupação especial devido às concentrações de efluxo extremamente elevadas, como a contaminação por fontes pontuais, especialmente nos

países em desenvolvimento onde não existe um tratamento adequado dos efluentes industriais (55).

A pegada hídrica cinzenta dos medicamentos é calculada utilizando a fórmula geral do cálculo da pegada hídrica cinzenta, mas considerando então a concentração natural nula, uma vez que os fármacos não existem de forma natural no ambiente (33).

Quanto ao parâmetro da carga de poluente a utilizar na fórmula, este pode ser calculado de diversas formas dependendo se estivermos a falar de carga farmacêutica humana ou carga farmacêutica veterinária (33).

No que diz respeito à carga farmacêutica humana, esta pode ser calculada utilizando a equação 5, onde  $L_h$  (kg/ano) é a carga de um determinado fármaco humano na água,  $S$  (kg/ano) corresponde às vendas do produto farmacêutico numa área geográfica definida,  $f_e$  diz respeito à fração excretada e  $f_r$  corresponde à fração removida pelo tratamento das águas residuais(33).

Os dados referentes à venda dos medicamentos são obtidos nas bases de dados de cada país e os dados referentes à fração excretada e à fração removida pelo tratamento das águas residuais são obtidos na literatura científica (33).

$$L_h = S \times f_e \times (1 - f_r) \quad \text{Eq. (5)}$$

Quanto à carga farmacêutica veterinária esta pode ser determinada utilizando a equação 6, em que  $L_t[i]$  (kg/ano) corresponde à carga total de um fármaco veterinário específico proveniente de animais do tipo  $i$ ,  $L_d[i]$  (kg/ano) diz respeito à carga proveniente do estrume diretamente emitido para as pastagens e  $L_{in} [i,m]$  (kg/ano) corresponde à carga indireta do estrume ( $m$ ) líquido ou sólido aplicada nos campos após armazenamento temporário (33).

$$L_t[i] = L_d[i] + \sum_m L_{in}[i, m] \quad \text{Eq. (6)}$$

Para estimar as cargas diretas utiliza-se a equação 7 onde o fator  $a$  corresponde à quantidade de substância administrada por dia (kg/dia),  $f_e$  diz respeito à fração excretada e  $f_d$  corresponde à fração emitida diretamente para as pastagens (33).

$$L_d = 365 \times a[i] \times f_e \times f_d[i] \quad \text{Eq. (7)}$$

A carga farmacêutica do estrume que foi armazenado antes de aplicação nos campos é determinado por tipo de gado  $i$  e estrume tipo  $m$  (líquido o sólido) através de um modelo de

degradação de primeira ordem assumindo a produção constante de estrume ao longo do tempo como podemos ver na equação 8 (33).

$$L_{in}[i, m] = \frac{365}{T[i, m]} \times \left( \frac{a[i] \times f_e \times (1 - f_d[i]) \times f_{man}[i, m]}{k [i, m]} \times (1 - e^{-k[i, m] \times T[i, m]}) \right)$$

Eq. (8)

Na equação 8 o fator  $(1 - f_d[i])$  representa a fração da produção diária armazenada,  $f_{man}$  diz respeito à fração de estrume do tipo  $m$ ,  $k$  ( $\text{dia}^{-1}$ ) diz respeito à taxa de degradação,  $T$  (dias) corresponde à duração do período de armazenamento e  $365/T$  diz respeito ao número de períodos de armazenamento por ano (33).

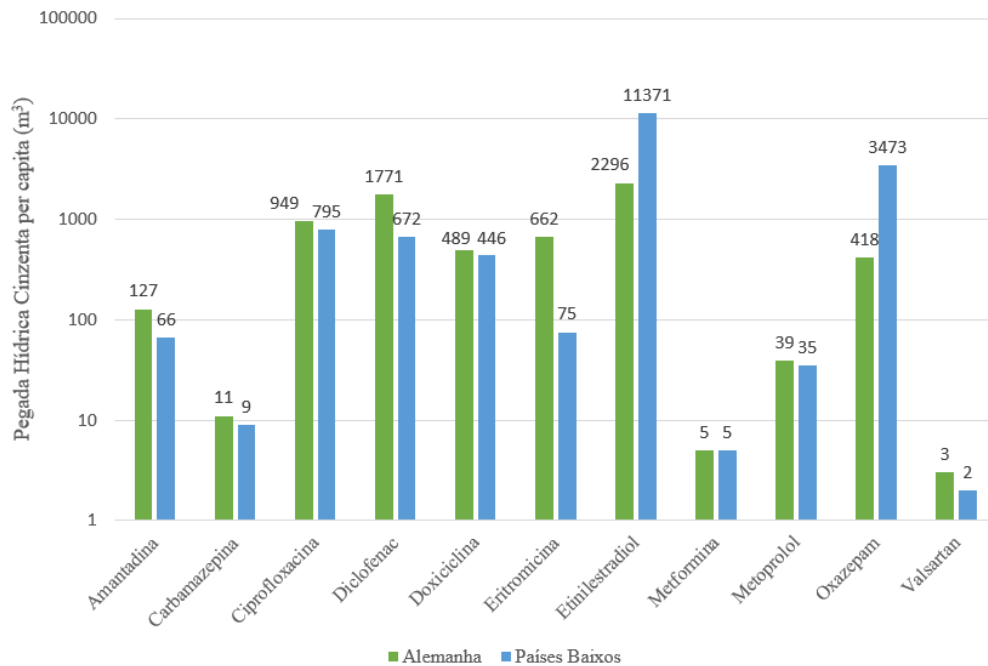
Wöhler et al. (2020) avaliou a pegada hídrica cinzenta associada a fármacos em três níveis geográficos: global, nacional (Alemanha e Países Baixos) e na bacia hidrográfica de Vecht (33).

A nível mundial, estimou-se a poluição causada pelo uso humano de carbamazepina e de ciprofloxacina e obteve-se uma pegada hídrica cinzenta de 50 bilhões  $\text{m}^3/\text{ano}$  e de 14556 bilhões  $\text{m}^3/\text{ano}$  respectivamente. Colocando isto em dados per capita obteve-se 7  $\text{m}^3/\text{ano}$  para a carbamazepina e 1900  $\text{m}^3/\text{ano}$  para a ciprofloxacina. Este último valor é muito preocupante e terá tendência a aumentar, tendo em conta que se prevê um aumento do consumo global de antibióticos, se não houver alteração nas políticas de utilização desta classe de fármacos (33).

A nível nacional, estimou-se a pegada hídrica cinzenta, dos medicamentos de uso humano e veterinário. Nos medicamentos de uso humano estavam incluídos fármacos de vários grupos terapêuticos enquanto que a seleção de medicamentos veterinários ficou limitada aos antibióticos (33).

No que diz respeito aos medicamentos de uso humano, como podemos ver na figura 10, a nível nacional, o etinilestradiol é a substância ativa com maior pegada hídrica cinzenta per capita, tanto na Alemanha como nos Países Baixos (33).

Apesar da população alemã ser cerca de cinco vezes superior à população neerlandesa, a pegada hídrica cinzenta neerlandesa é superior à alemã para duas das onze substâncias avaliadas e isto explica-se porque a pegada hídrica cinzenta per capita é diretamente influenciada pelos padrões de consumo per capita (33).



**Figura 10:** Pegada Hídrica Cinzenta per capita da Alemanha e dos Países Baixos para medicamentos de uso humano. Adaptado de Wöhler L. et al. 2020 (33)

Quanto aos medicamentos de uso veterinário, as maiores pegadas hídricas cinzentas provêm da amoxicilina com valores de 1,5 bilhões  $m^3$ /ano na Alemanha e 0,3 bilhões  $m^3$ /ano nos Países Baixos, valores muito superiores aos dos medicamentos de uso humano (33).

Na tabela 1 observamos a pegada hídrica cinzenta associada à utilização de fármacos por unidade de produto animal. Dado o seu peso, uma vaca leiteira tem uma GWF anual, superior a um frango. Entre os três tipos de carne, a carne de bovino é a que apresenta maior pegada hídrica cinzenta na Alemanha ( $654 m^3/kg$ ), enquanto que nos Países Baixos, a carne de porco é a que apresenta maior pegada hídrica cinzenta ( $212 m^3/kg$ ). À exceção da carne de porco, os valores de GWF são todos maiores na Alemanha do que nos Países Baixos (33).

Também através da tabela percebemos que a amoxicilina e a doxiciclina são os fármacos que apresentam valores mais elevados de GWF (33).

**Tabela 1:** Pegada Hídrica Cinzenta por unidade de produto animal produzido na Alemanha e nos Países Baixos. Adaptado de Wöhler L. et al. 2020 (33)

Pegada Hídrica Cinzenta relacionada com a utilização veterinária de fármacos (m <sup>3</sup> /kg)										
Produto Animal	Amoxicilina		Doxiciclina		Oxitetraciclina		Sulfametazina		Tetraciclina	
	DE	NL	DE	NL	DE	NL	DE	NL	DE	NL
Carne de Bovino	654	148	114	50	0,68	0,29	0,16	0,13	15	8
Leite	15	11	3	4	0,02	0,02	0,003	0,01	0,35	0,55
Carne de Porco	51	212	8	88	0,07	0,79	0,004	0,06	2	21
Carne de Frango	15	0,14	4	0,09	0,03	0,0006	0,002	0,0001	1	0,03
Ovo	2	0,5	0,6	0,3	0,006	0,003	0,0003	0,0003	0,5	0,2

Legenda: DE: Alemanha; NL: Países Baixos

O estudo na bacia hidrográfica de Vecht avaliou os mesmos fármacos e permitiu aferir que as principais fontes de contaminação de fármacos de uso humano eram os esgotos domésticos como podemos ver na tabela 2, onde todos os fármacos apresentaram valores de pegada hídrica cinzenta superiores nos esgotos domésticos do que nos hospitais, sendo que o etinilestradiol é a molécula com pegada hídrica cinzenta mais elevada ( $16104 \times 10^6$  m<sup>3</sup>/ano) (33).

Quanto aos medicamentos veterinários, a amoxicilina foi a molécula com maior pegada hídrica cinzenta, estimada em 93 bilhões m<sup>3</sup>/ano (33).

**Tabela 2:** Pegada Hídrica Cinzenta de substâncias selecionadas nas partes alemãs e neerlandesas da bacia hidrográfica de Vecht. Adaptado de Wöhler L. et al. 2020 (33)

Substâncias	Pegada Hídrica Cinzenta ( $10^6$ m <sup>3</sup> /ano)		
	Agregados Familiares	Hospitais	Total
Amantadina	130	1,2	131
Carbamazepina	18	0,02	18
Ciprofloxacina	1465	155	1620
Diclofenac	1443	22	1465
Doxiciclina	861	7	868
Eritromicina	408	15	423
Etinilestradiol	16104	n.d.	16104
Metformina	9	0,03	9
Metoprolol	67	0,44	67
Oxazepam	5099	64	5163
Valsartan	4	0,02	4

### 3.3 Modelos e Ferramentas Utilizadas

A quantificação da pegada hídrica cinzenta dos fármacos pode ser efetuada por diversos métodos e instrumentos, que diferem conforme a acessibilidade de dados e o grau de detalhe pretendido e que permitem estimar a presença de fármacos em efluentes. Os modelos aplicados podem fundamentar-se em estimativas populacionais ou em simulações matemáticas computacionais, ajudando a entender os efeitos dos medicamentos nos recursos hídricos (33).

Uma das abordagens mais conhecidas e utilizada pela população em geral é a *Water Footprint Assessment Tool*, que é uma ferramenta desenvolvida pela *Water Footprint Network* para ajudar cada pessoa a calcular e mapear não a pegada hídrica cinzenta em específico, mas sim a pegada hídrica na sua globalidade permitindo assim avaliar a sua sustentabilidade bem como identificar ações estratégicas para melhorar a sustentabilidade, eficiência e equidade do uso da água (56).

Outra das abordagens utilizadas é a avaliação do ciclo de vida que é uma metodologia que visa quantificar os potenciais impactos ambientais gerados por uma atividade humana ao longo de todo o ciclo de vida de um produto ou serviço, bastante utilizado em várias indústrias, incluindo o setor farmacêutico (57,58).

A avaliação do ciclo de vida utiliza ferramentas como *SimaPro* e o *GaBi* que permitem modelar o impacto ambiental do ciclo de vida dos medicamentos, desde o seu fabrico até à sua eliminação. Estas ferramentas possibilitam incorporar a análise da água utilizada em várias etapas do ciclo de vida, incluindo a poluição gerada e a quantidade de água necessária para diluição de resíduos farmacêuticos (58,59).

Um dos exemplos da aplicação desta abordagem no setor farmacêutico é o estudo de Yang et al. (2021), que utilizou a avaliação do ciclo de vida para analisar a pegada ambiental de medicamentos, nomeadamente do cloridrato de ciprofloxacina (58).

O estudo de Yang et al. (2021) revela como a análise do ciclo de vida pode ser aplicada para estimar a pegada hídrica cinzenta de medicamentos, fornecendo uma base para práticas mais sustentáveis na indústria farmacêutica. A avaliação da pegada hídrica baseada no ciclo de vida permite que as empresas identifiquem pontos críticos ao longo do ciclo de vida de um medicamento, facilitando a adoção de estratégias para reduzir o impacto ambiental, como melhorar os processos de produção e tratar adequadamente os efluentes gerados (58).

Para além desta, o balanço de massa também é uma técnica muito utilizada que possibilita medir a entrada, transformação e saída de materiais em sistemas ambientais ou industriais. No âmbito da pegada hídrica cinzenta dos fármacos, o balanço de massa é importante para identificar a carga de poluentes remanescente na água após os processos de tratamento (60,61).

Um exemplo disso é o estudo de Petrie et al. (2014) que utilizou o balanço de massa para monitorizar o destino de dez medicamentos e do triclosan durante o tratamento de águas residuais. A pesquisa mostrou que de maneira diferente, as substâncias podem ser eliminadas ou permanecer no sistema de tratamento e que é essencial compreender melhor o comportamento dos fármacos e o seu destino durante o tratamento de águas residuais (61).

Outras abordagens têm sido exploradas, nomeadamente a do modelo estocástico ilustrado no estudo de Pouzol et al. (2020), o qual utiliza a previsão de cargas diárias e horárias para entender melhor os processos que influenciam a ocorrência de fármacos em águas residuais (62).

Este estudo utiliza os dados estatísticos das vendas farmacêuticas, bem como os dados sobre os consumos diários, posologia e outros dados relevantes sobre o metabolismo e taxas de excreção dos fármacos para avaliar a carga de fármacos no sistema de esgotos (62).

Com esta abordagem, demonstrou-se que se consegue reproduzir de forma confiável as cargas diárias, e que deve ser testado com mais fármacos, de forma a avaliar o seu potencial de contaminação do efluente urbano ou esgoto (62).

Num mundo em que a inteligência artificial (IA) e o *machine learning* (ML) crescem a cada dia que passa, as técnicas de IA têm sido cada vez mais aplicadas para melhorar a precisão e a eficiência de previsão do comportamento dos fármacos no ambiente (63).

A IA e o ML estão a transformar a monitorização das águas subterrâneas, superando as restrições dos métodos convencionais. Algoritmos como *kriging*, redes neurais artificiais de função de base radial e máquinas de vetor de suporte são utilizados para desenvolver modelos substitutos de regressão de dados capazes de prever com eficácia os níveis de contaminantes das águas subterrâneas e auxiliar na tomada de decisões (63).

Além disso, a aplicação destes modelos sofisticados em cenários com escassez de dados demonstra o potencial para revolucionar a monitorização e a gestão ambiental, fornecendo uma estrutura robusta que alinha as iniciativas globais de sustentabilidade (63).

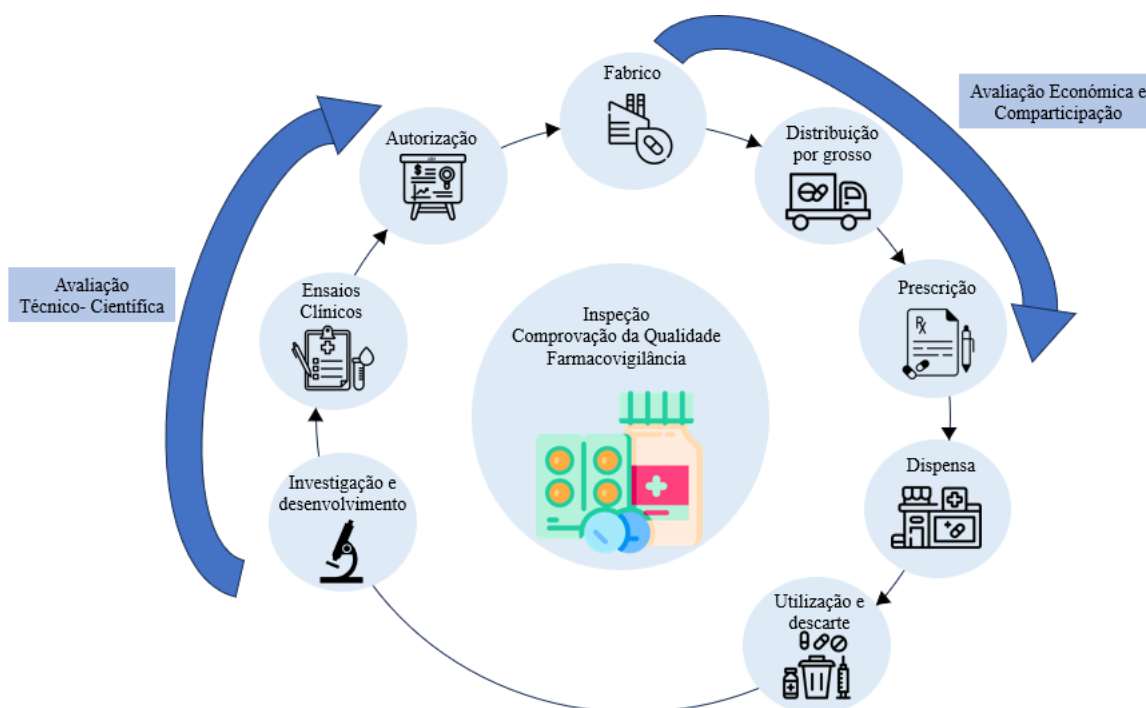
A integração de tecnologias de IA e ML apoia esforços globais como os dos ODS 2030 e a iniciativa *One Health*, destacando a conexão entre humanos, animais e saúde ambiental (63).

## 4. Ciclo de Vida do Medicamento versus Pegada Hídrica

### 4.1 Ciclo de Vida do Medicamento

O ciclo de vida de um medicamento compreende várias etapas, desde a pesquisa e desenvolvimento de uma determinada molécula até à sua dispensa e posterior utilização, como ilustrado na figura 11 (64).

Conseguimos distinguir assim dois níveis de avaliação dentro do ciclo de vida do medicamento, a avaliação técnico-científica, onde analisa-se a segurança, eficácia e qualidade do medicamento por meio de ensaios laboratoriais e clínicos, garantindo que se cumpram os requisitos regulamentares e a avaliação económica e comparticipação, onde se examina o custo-benefício do medicamento, a sua acessibilidade e o impacto financeiro para o sistema de saúde, determinando o nível de comparticipação pública ou privada (64,65).



**Figura 11:** Circuito do Medicamento de uso Humano Adaptado de: Infarmed. 2008 (64)

Em Portugal a entidade responsável pela autorização de introdução no mercado dos medicamentos de uso humano é a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., também conhecida por INFARMED I.P. Os diferentes intervenientes (fabricantes,

distribuidores, prescritores, farmácias, outros locais de venda e utilizadores) estão sujeitos a um conjunto de obrigações e procedimentos, sendo da responsabilidade do INFARMED acompanhar e garantir a sua aplicação (64).

Por outro lado, os medicamentos de uso veterinário, apesar de terem um ciclo de vida semelhante aos medicamentos de uso humano, têm como entidade reguladora a Direção Geral de Alimentação e Veterinária, também designada de DGAV (66).

A DGAV é responsável por supervisionar a autorização de introdução no mercado, a distribuição, a prescrição e o uso de medicamentos veterinários garantindo a sua qualidade, segurança e uso adequado, em conformidade com as normas nacionais e europeias (67).

Os resíduos farmacêuticos podem entrar no meio ambiente durante todo o seu ciclo de vida, desde da produção até ao consumo e eliminação. Na União Europeia, foram notificados 596 fármacos no ambiente acima do limite de deteção dos métodos analíticos utilizados. Estas moléculas podem ser encontradas nas suas formas originais ou inalteradas, assim como na forma de metabolitos ou produtos de transformação (10).

Ao longo de todas as etapas do ciclo de vida do medicamento surgem impactos ambientais, principalmente no que se refere à utilização de água e à geração de efluentes contaminados, contribuindo para a pegada hídrica cinzenta como vamos analisar nos tópicos seguintes (68).

## **4.2 Formulação**

A primeira etapa do ciclo de vida do medicamento diz respeito à descoberta e ao desenvolvimento de novas moléculas. Este é um processo bastante moroso e dispendioso onde se estima que o custo de desenvolvimento de um novo medicamento varie entre os 314 milhões e os 4,46 bilhões de dólares dependendo da área terapêutica e dos dados disponíveis (69).

Após se obter a molécula pretendida, esta é submetida a ensaios pré-clínicos que têm como objetivo avaliar a segurança, a eficácia e os potenciais efeitos adversos de uma molécula. Estes ensaios são realizados principalmente em modelos animais (70), mas também podem envolver modelos celulares (71) ou outros sistemas biológicos (72).

Os ensaios pré-clínicos podem ser divididos em 3 grupos, os farmacológicos, os farmacocinéticos e os toxicológicos (72).

Os estudos farmacológicos oferecem as primeiras evidências sobre o potencial terapêutico do fármaco, assim como sobre os efeitos secundários, potenciais efeitos adversos em sistemas vitais como o sistema nervoso central, cardiovascular ou respiratório, além de interações com outros medicamentos em relação à atividade farmacológica (72).

Através dos estudos de farmacocinética, adquirimos dados sobre a absorção, distribuição, metabolismo, excreção, inibição ou indução enzimática e interações farmacocinéticas com outros fármacos (72).

Os estudos toxicológicos incluem estudos para avaliação de toxicidade aguda e crónica, mutagenicidade, carcinogenicidade, toxicidade sobre a função reprodutora e risco de desenvolvimento de malformações fetais, entre outros (72).

Após se obter a molécula pretendida é necessário formulá-la na forma farmacêutica que se pretende administrar, juntando a substância ativa com os diversos excipientes necessários (73).

Posteriormente segue-se a fase dos ensaios clínicos. De acordo com a diretiva 2001/20/CE, um 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, identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, 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 (74).

Os ensaios clínicos dividem-se em quatro fases como podemos ver na figura 12.

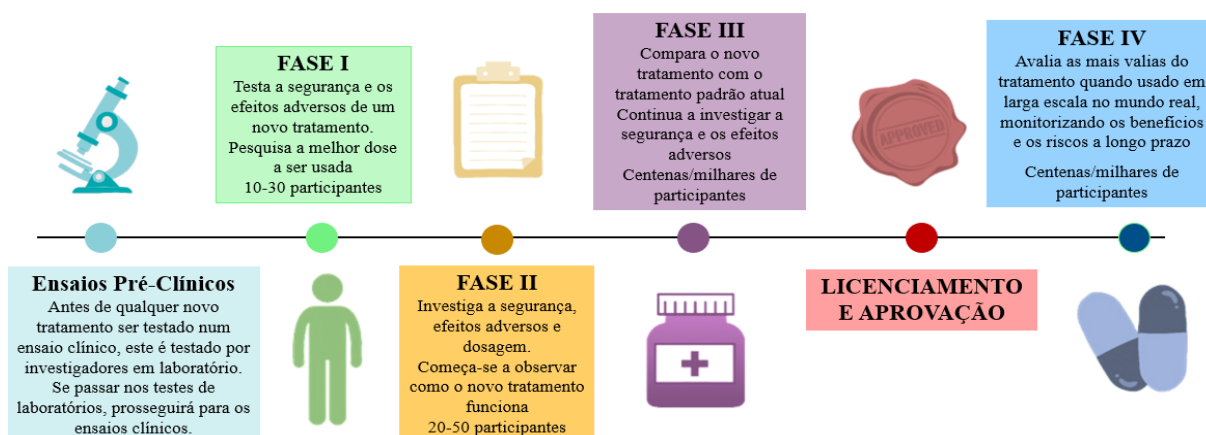


Figura 12: As fases dos ensaios clínicos Adaptado de: Clinical Trials - Prostate Cancer Research (75)

Por vezes, considera-se que são 5 fases, onde existe uma fase 0 onde se administra uma única dose sub terapêutica do medicamento a um reduzido grupo de voluntários a fim de se colher dados sobre as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas do medicamento (76).

Nos ensaios clínicos de fase I temos uma pequena amostra de voluntários onde principalmente pretende-se avaliar a segurança do medicamento. Nesta fase são administradas doses quer na faixa normal de administração do medicamento, mas também com doses mais elevadas (estudos de ampliação da dose), para se determinar a dose segura (76).

Se o medicamento passa nos ensaios clínicos de fase I, este segue para os ensaios clínicos de fase II, onde utilizando um grupo mais amplo de voluntários se pretende avaliar a eficácia do medicamento (76).

Posteriormente seguem-se os ensaios clínicos de fase III que são os mais caros, mais demorados e mais difíceis de executar. Estes já utilizam uma amostra muito maior de voluntários e pretende-se assim confirmar a eficácia, monitorizar as reações adversas e comparar os resultados com os obtidos noutros tratamentos já existentes (76).

Por fim temos então os ensaios clínicos de fase IV, relativos à vigilância após comercialização e onde se pretende avaliar efeitos adversos a longo prazo ou outros efeitos adversos raros que não se conseguem detetar nas outras fases dos ensaios clínicos (76).

Toda esta fase do ciclo de vida do medicamento apresenta impactos a nível ambiental.

O fabrico de medicamentos para os ensaios clínicos gera impactos ambientais significativos através do gasto intensivo de energia e água, bem como a produção de resíduos, sendo que a grande preocupação se prende com a libertação de fármacos para o meio ambiente(77).

A fase de investigação e desenvolvimento de novos fármacos, bem como os ensaios clínicos envolvem processos laboratoriais e hospitalares intensivos que geram efluentes líquidos potencialmente contaminantes. No entanto, existe uma lacuna na literatura científica quanto aos dados da pegada hídrica cinzenta nesta fase do ciclo do medicamento (77).

Como exemplo complementar, apresenta-se a investigação de Mackillop et al (2023), a qual avaliou a pegada de carbono de três ensaios clínicos de fase III, um concluído, um em andamento e outro planeado. Este estudo demonstrou que a pegada de carbono total para o ensaio cardiovascular terminado foi de 2498 toneladas de dióxido de carbono equivalente, para os primeiros 3 anos do ensaio oncológico foi 1632 toneladas de dióxido de carbono equivalente e para o delineamento do ensaio respiratório foi de 1437 toneladas. Estes dados apesar de se

referirem à pegada de carbono e não à pegada hídrica cinzenta, reforçam a importância da avaliação dos impactos ambientais desta fase do ciclo de vida do medicamento (78).

Os cuidados de saúde dependem de medicina baseada em evidência que é gerada e testada através dos ensaios. Acredita-se que necessitamos de ensaios com menor impacto ambiental e como tal é necessário a incorporação de considerações sobre o clima e outros impactos ambientais nos ensaios, para além da avaliação de uma nova alternativa terapêutica e do seu desfecho clínico (79).

Assim, o valor de uma intervenção será avaliado não apenas pelo seu benefício e dano nos doentes, mas também em relação ao amplo contexto ambiental (79).

Apesar de não ser ainda uma prática muito comum, alguns grupos já começaram a considerar o impacto ambiental das intervenções no desenho dos seus ensaios clínicos, através de avaliações do ciclo de vida onde se estima o impacto de todas as fases, desde a extração de material, produção, utilização e eliminação de resíduos (79).

### **4.3 Indústria Farmacêutica**

A indústria farmacêutica além de impulsionar o progresso médico pesquisando, desenvolvendo e trazendo novos medicamentos que melhoram a saúde e a qualidade de vida dos doentes em todo o mundo, é um dos setores de alta tecnologia de melhor desempenho da Europa (80).

A água é uma das matérias-primas mais utilizadas na indústria farmacêutica. Serve para a produção de ingredientes farmacêuticos, intermediários e produtos finais, bem como para fins de limpeza e esterilização. Dependendo da aplicação, são necessários diferentes graus de qualidade da água definidos pelos regulamentos atuais, como por exemplo, a Farmacopeia Europeia e a Farmacopeia Americana (81).

As farmacopeias estabelecem padrões oficiais de qualidade em termos de vários parâmetros físicos, químicos e microbiológicos e garantem a ausência de contaminantes e impurezas prejudiciais nos produtos finais (81).

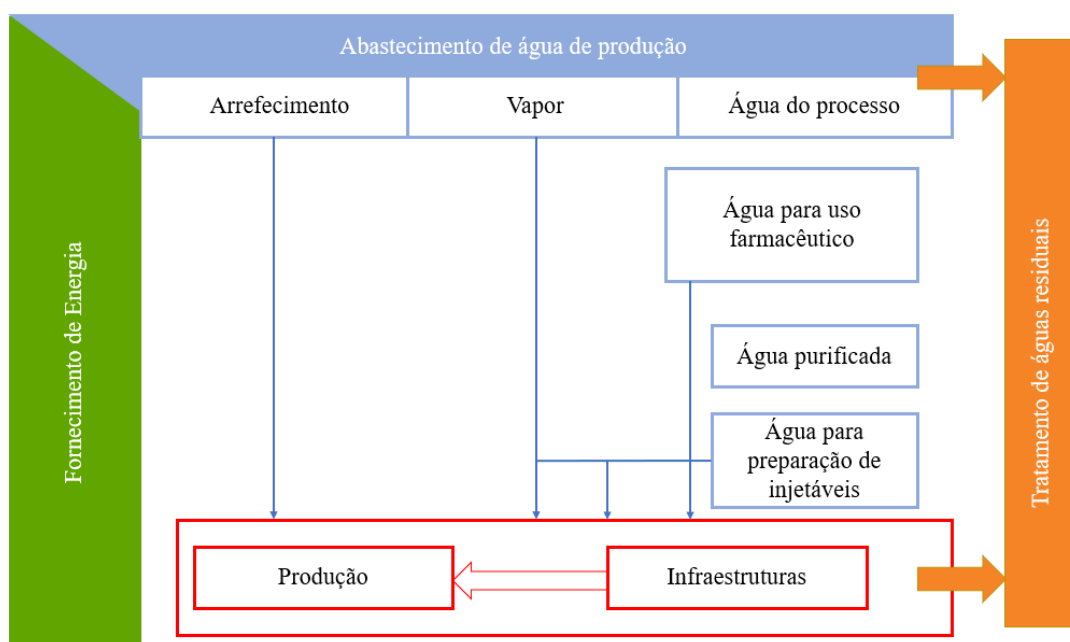
A água potável, que deve cumprir com as diretivas da Organização Mundial de Saúde para a água potável, é a matéria-prima para a produção de água para uso farmacêutico(81).

Os dois principais tipos de água para uso farmacêutico são a água purificada e a água para preparação de injetáveis (81).

Dentro da água purificada distinguem-se dois graus, a água purificada que é utilizada na produção de medicamentos que não necessitam de ser estéreis ou isentos de pirogénios, e a água altamente purificada utilizada nos medicamentos que necessitam de água de alta qualidade biológica (81).

Quanto à água para preparação de injetáveis, esta por ser livre de pirogénios serve para o fabrico de medicamentos de uso parentérico cujo solvente é a água (81).

A preparação da água de uso farmacêutico é uma das fases mais exigentes em termos de energia na indústria farmacêutica. A expressão “nexo água-energia” enfatiza a importância de analisar o uso e a gestão de ambos os recursos em conjunto como podemos ver na figura 13 (81).



**Figura 13:** Nexo-água energia na Indústria Farmacêutica. Adaptado de: Rögener, F. 2024 (81)

Para além de necessitar de água com elevados padrões de qualidade, a indústria farmacêutica pode gerar águas residuais muito poluídas e tóxicas que requerem tratamentos complexos e caros, em várias das etapas do processo industrial, de forma a cumprir os requisitos regulamentares (82).

O *Pharmaceutical Environment Group* (PEG), criado em 2023, é uma iniciativa de colaboração entre as principais empresas farmacêuticas do sector da saúde, as quais trabalham em conjunto para melhorar a sustentabilidade ambiental. Os projetos incluem o Consórcio de

Avaliação do Ciclo de Vida do Medicamento, que desenvolve Regras de Categoria de Produto (PCRs) para definir orientações sólidas para estimar e comunicar os impactos ambientais do ciclo de vida dos produtos (83,84).

Um estudo de caso realizado pela AstraZeneca em conjunto com a *World Wide Fund For Nature* e com a *PEG*, permitiu aferir que a água é uma matéria-prima crítica no fabrico de medicamentos, onde 85% dos entrevistados são de opinião que a água de boa qualidade é vital para as suas operações (2).

Também, com esta avaliação, percebeu-se que mais de 80% das 30 principais empresas farmacêuticas globais, lista a água como uma das principais áreas de foco de sustentabilidade e que 83% das empresas farmacêuticas que responderam ao estudo dizem realizar avaliações de risco hídrico regularmente (2).

Outro estudo foi realizado pela empresa GlaxoSmithKline (GSK), que é uma biofarmacêutica global, a qual apresenta várias metas a nível ambiental, mais especificamente no que toca aos recursos hídricos, como a redução em 20% do uso de água até 2030 e alcançar também até 2030, tecnologias de impacto zero (níveis de substância ativa) para todos os locais de produção e principais fornecedores (85).

Esta empresa avalia o seu uso de água através da pegada hídrica total. A pegada hídrica também mostra a proporção de água usada em áreas de alto stress hídrico, com base na quantidade e qualidade da água, saneamento e fatores de higiene (85).

Na análise dos dados de 2020, o mapeamento da pegada hídrica demonstrou que 95% da água era usada na cadeia de abastecimento, principalmente para a produção de energia, 4,5% da água era usada nas próprias operações e 0,5% estava relacionado ao uso dos produtos da empresa, totalizando assim uma pegada hídrica total de 218 milhões de m<sup>3</sup>(85).

A aplicação da determinação da pegada hídrica fez com que a GSK reduzisse o uso geral de água em 24% nas suas operações, e em 11% para locais em regiões de alto stress hídrico entre 2020 e 2023 (85).

Para além da GSK, muitas outras indústrias farmacêuticas, têm em vista uma gestão mais sustentável dos recursos hídricos, para promover uma redução do impacto ambiental. A Merck, no seu relatório anual de 2023 mostrou que foram captados 12,1 milhões de m<sup>3</sup> de água, menos do que em 2022, e que foram reciclados 20,5 milhões de m<sup>3</sup> de água (86).

No que diz respeito à presença de fármacos na água, a Merck tem trabalhado no sentido de otimizar os fluxos de produção e processos de purificação, de forma a conservar água e

reduzir os resíduos. Esta empresa estabeleceu a meta de em 2030 reduzir os resíduos potencialmente nocivos para valores inferiores ao limiar de ausência de efeito (86).

Considerando todo o processo de fabrico de um medicamento, as ordens de magnitude em termos de consumo de água são as seguintes, 25-35% vão para o fabrico das substâncias ativas, sendo que a síntese química é a que mais consome água e podendo haver algumas variações se tivermos processos de fermentação ou extração vegetal (87).

O consumo de água durante a formulação do medicamento varia entre 5-30% e depende da forma farmacêutica e do processo implementado, sendo que é no fabrico de produtos estéreis, como vacinas ou soluções oftálmicas que o consumo é maior, podendo ultrapassar os 30% (87).

Os processos de limpeza no local e esterilização são responsáveis por 15-20% do consumo de água, sendo que a limpeza no local requer uma quantidade significativa de água para limpeza de equipamentos e áreas de produção (87).

Por fim 15-20% do consumo de água é referente aos equipamentos e sistemas de arrefecimento, bem como caldeiras que convertem água em vapor usado em processos de aquecimento e esterilização quando utilizados (87).

Apesar da sua relevância para a saúde, a indústria farmacêutica tem um impacto ambiental significativo, especialmente no consumo de água e na geração de efluentes. À medida que a indústria farmacêutica continua a expandir-se, a importância do uso sustentável da água e da energia torna-se crucial para cumprir as metas ambientais globais (81).

As tendências atuais dos objetivos de desenvolvimento sustentável, incluem esforços de reutilização de água, que é muito importante para reduzir o consumo de água a nível fabril. No entanto, no que diz respeito à indústria farmacêutica, este assunto é visto com muita cautela por parte das entidades reguladoras que levantam preocupações sobre a qualidade e a segurança dos produtos farmacêuticos ao se reutilizar a água na indústria farmacêutica (82).

Atualmente, os fabricantes farmacêuticos procuram alternativas viáveis que permitam então a reutilização de água e assim completar o “ciclo da água” nas operações tecnológicas que não interagem diretamente com os produtos farmacêuticos. Além disso, os fabricantes procuram reduzir o consumo de água, energia e substâncias nocivas, eliminar o desperdício ao longo da vida útil do produto e utilizar as águas residuais tratadas para outros fins, como por exemplo, nas torres de arrefecimento ou para rega (82,88).

#### **4.4 Farmácia Hospitalar**

Todos os hospitais têm a sua farmácia, sendo esta uma área que se destina aos serviços farmacêuticos hospitalares e que contém informação de suporte a esta atividade, nomeadamente em matérias relacionadas com a seleção, aquisição, armazenamento, distribuição e utilização de medicamentos e produtos de saúde (89).

As águas residuais muito poluídas em hospitais são outra fonte de alto risco. Essas águas contêm produtos farmacêuticos, principalmente, meios de contraste, anti-inflamatórios, antibióticos, analgésicos(2) e agentes citostáticos (90), juntamente com poluentes microbiológicos, muito variáveis e perigosos, como bactérias multirresistentes (91), os quais contribuem significativamente para a contaminação das águas residuais urbanas (2).

De forma geral, não existe legislação de como gerir os efluentes hospitalares antes da sua eliminação no esgoto público, pelo que os efluentes hospitalares eram e ainda são geralmente considerados da mesma natureza poluente que os resíduos líquidos, e, por conseguinte, são descarregados nos sistemas públicos de esgotos para posterior tratamento convencional numa ETAR (92).

Também o que acontece é que na maioria dos países, os hospitais estão ligados à rede pública de saneamento, fazendo com que automaticamente, os efluentes sejam misturados com os efluentes domésticos (92).

Para além disso, a instalação de um sistema de pré-tratamento avançado nos hospitais é um processo muito dispendioso, acabando por ser uma prática pouco comum (92).

Embora os efluentes hospitalares sejam diluídos ao serem misturados com os efluentes urbanos, o que pode reduzir localmente as concentrações de poluentes, muitos compostos farmacêuticos, persistem ao longo do sistema de tratamento e têm uma grande contribuição para a carga de contaminação das águas residuais (92).

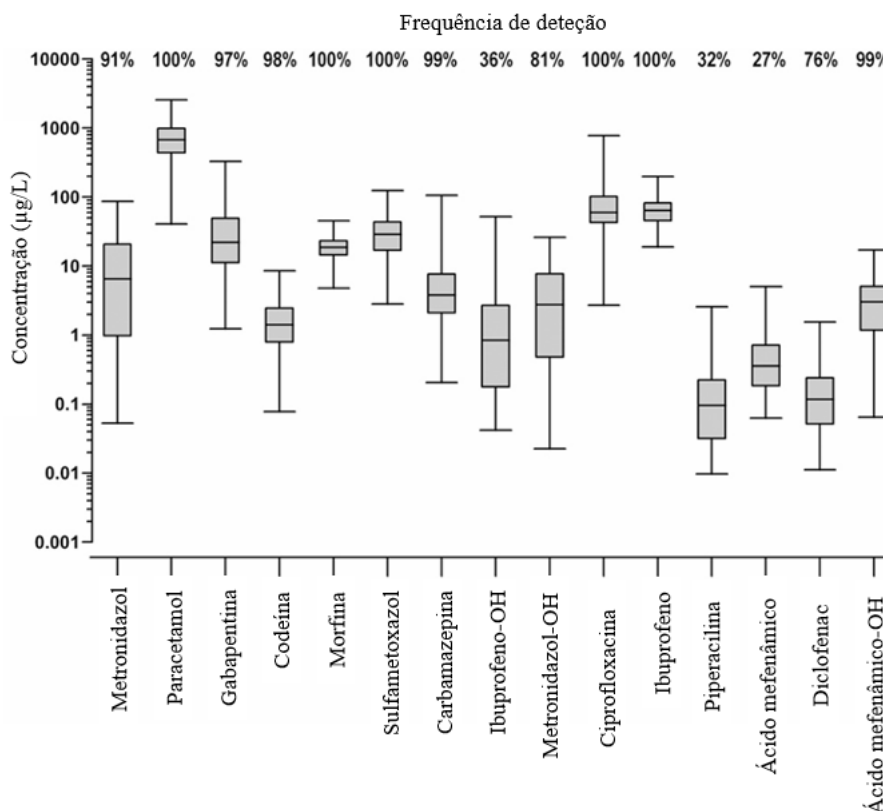
Esta torna-se assim uma fonte de poluição que pode ameaçar os ecossistemas e o meio ambiente, e inclusive impulsionar o desenvolvimento de mais resistências antimicrobiana, tornando-se assim uma grande ameaça para a saúde pública (10).

Na Suíça, no Hospital Universitário de Genebra, monitorizaram-se durante 3 meses 15 fármacos no efluente hospitalar do edifício principal. Os fármacos monitorizados incluíam antibióticos, analgésicos, antiepiléticos e anti-inflamatórios, os quais foram analisados pelo método de cromatografia líquida acoplada à espetrometria de massa. As concentrações obtidas

foram então comparadas com as concentrações previstas, que foram calculadas a partir dos dados de consumo médio obtidos na farmácia hospitalar (93).

Na figura 14 podemos ver o diagrama de caixa relativo à concentração de vários fármacos e à respetiva percentagem de ocorrência num efluente hospitalar (93).

De acordo com a avaliação do risco com base nas concentrações de fármacos monitorizados, todos eles contribuem para um risco ambiental elevado. No entanto, após diluição, tanto na rede urbana como no corpo hídrico recetor e remoção na Estação de Tratamento de Água Residual (ETAR), apenas os antibióticos ciprofloxacina (CPX) e sulfametoxazol (SMX) apresentaram um risco ambiental alto (CPX) e moderado (SMX) para os ecossistemas aquáticos (93).



**Figura 14:** Diagrama de caixas com as concentrações medidas para cada substância ativa. Adaptado de Daouk, S et al. 2016 (93)

Para lidar com todas estas questões sobre os resíduos farmacêuticos e bactérias multirresistentes, estão a ser implementadas nos hospitais a nível europeu várias estratégias.

Na Bélgica, no hospital *Clinique Saint-Pierre Ottignies* desenvolveu-se um projeto piloto que permite a remoção da poluição por resíduos farmacêuticos e por microrganismos patogênicos, bem como das bactérias resistentes a antibióticos das águas residuais hospitalares através de métodos biológicos. Estes são mais eficientes em termos energéticos do que os métodos de oxidação, os quais requerem mais energia para gerar compostos oxidantes e radicais livres para degradar os compostos farmacêuticos. Por outro lado, como é um método biológico, há uma menor probabilidade de se formarem subprodutos de oxidação, os quais podem ser muito tóxicos para o meio ambiente (10).

Este método usado no hospital *Clinique Saint-Pierre Ottignies* permitiu taxas de remoção superiores a 90% para a macro poluição (matéria orgânica, azoto e fósforo total) e a uma taxa geral de remoção de resíduos farmacêuticos superior a 95% (10).

No Hospital Universitário de Aarhus na Dinamarca investigou-se como o ácido peracético permite a redução do nível de bactérias resistentes a antibióticos antes das águas entrarem na estação de tratamento de águas residuais local. Esta pesquisa incidiu em bactérias resistentes à ciprofloxacina por ser um antibiótico de largo espectro muito utilizado a nível hospitalar (10).

Conclui-se que o ácido peracético (mistura em equilíbrio de peróxido de hidrogénio, ácido acético e água) em diferentes concentrações permite obter taxas de redução de bactérias resistentes à ciprofloxacina entre os 98-99,9% após um tempo de reação de 10 minutos. Os resíduos de ácido peracético são muito baixos após a reação e reagem facilmente com as águas residuais antes do tratamento biológico na ETAR (10).

Os hospitais rurais são particularmente preocupantes no que concerne à poluição farmacêutica. Na ausência de grandes centros populacionais, esses hospitais podem estar localizados em cidades menores, mas fornecem uma ampla gama de tratamentos para uma população maior. As ETAR em áreas rurais também podem ser menores e menos avançadas e, portanto, menos eficientes na eliminação destas substâncias ativas nas águas residuais (94).

Em alguns países, como é o caso da Suíça e da Alemanha, as águas residuais hospitalares devem cumprir algumas especificações antes de serem descarregadas no efluente urbano (10).

Atualmente, a legislação raramente responsabiliza os hospitais pela descarga de águas residuais. No entanto, vários hospitais recém-construídos, como por exemplo o dos Países Baixos, instalaram voluntariamente uma ETAR no local voluntariado hospital (95).

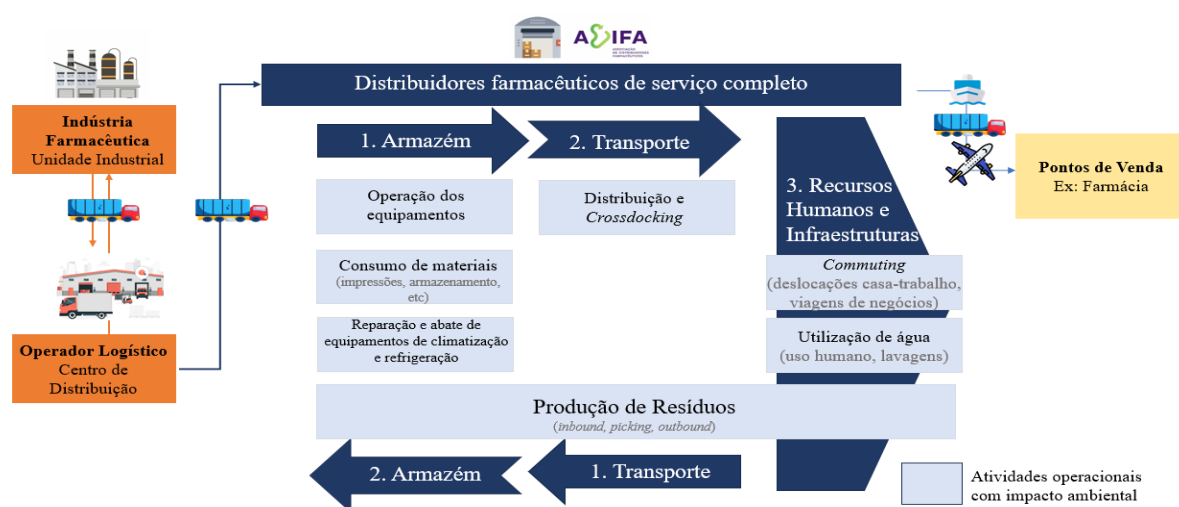
Estas instalações que permitem assim o tratamento descentralizado de águas residuais a nível hospitalar evitam a diluição das águas residuais hospitalares com as águas residuais urbanas. No entanto, é necessário avaliar-se caso a caso e ter em conta diversos fatores como o custo, a eficiência, o consumo de energia, as bactérias resistentes a antibióticos, as conformidades legais e os aspetos locais (10).

## 4.5 Transporte e Distribuição

A logística farmacêutica envolve o planeamento, implementação e controlo do fluxo de produtos farmacêuticos, desde o fornecedor até o consumidor final. Isso inclui o transporte adequado, armazenamento, distribuição eficiente e monitorização dos medicamentos, garantindo a sua integridade e qualidade (96).

Em Portugal, temos a Associação de Distribuidores Farmacêuticos (ADIFA), que é uma associação sem fins lucrativos que representa todos os distribuidores farmacêuticos de serviço completo. Entende-se por distribuidor farmacêutico completo aquele que se encontra legalmente autorizado a exercer a sua atividade em território nacional e que cumpre com as boas práticas de distribuição instituídas pelas entidades reguladoras (97).

A nível ambiental, a distribuição farmacêutica contribui para vários impactos ambientais como podemos ver na figura 15, destacando-se as emissões de CO<sub>2</sub> como o maior impacto da distribuição farmacêutica, através de diversas atividades como o transporte dos produtos para o cliente, operação dos equipamentos do armazém ou mesmo devido ao consumo de materiais (98).



**Figura 15:** Impacto ambiental das várias atividades associadas à distribuição farmacêutica Adaptado de: KPMG & ADIFA, 2022 (98)

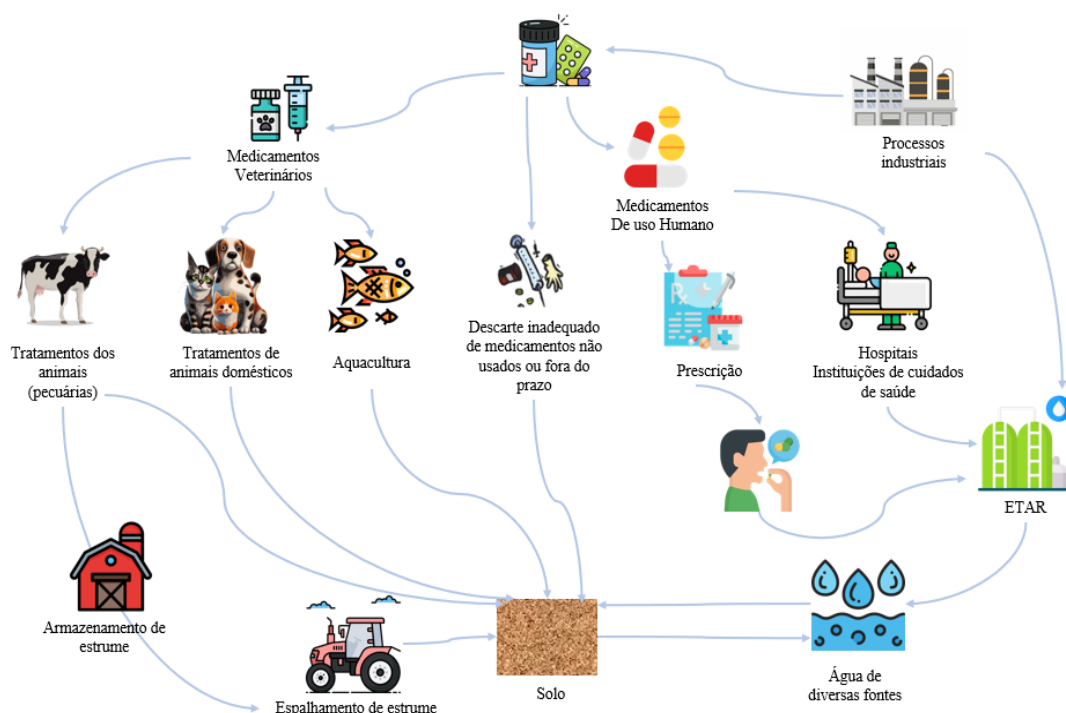
No que diz respeito aos recursos hídricos, a água é utilizada na distribuição farmacêutica na manutenção das infraestruturas logísticas ou de forma indireta na produção das várias embalagens utilizadas na distribuição (98).

O consumo de água no setor não é particularmente intensivo, inserindo-se no contexto do funcionamento diário das instalações. Os efluentes são devolvidos à bacia hidrográfica com qualidade, sem ameaça de disrupção do sistema natural apresentando assim um impacto menor na pegada hídrica cinzenta (98).

#### 4.6 Pós-venda: Uso e Eliminação de Medicamentos

A fase pós-venda do ciclo de vida dos medicamentos diz respeito à sua administração após a compra pelos doentes ou instituições de saúde. Nesta fase, os principais desafios referem-se à adequada gestão dos medicamentos, à redução do desperdício e à adoção de práticas seguras de eliminação para prevenir efeitos adversos na saúde coletiva e no meio ambiente (45).

A figura 16 apresenta as diversas vias de contaminação dos recursos hídricos pelos medicamentos.



**Figura 16:** Principais vias de entrada de Resíduos Medicamentosos no Ambiente. Adaptado de: Boxall, A et al., 2012 (99)

A principal fonte de resíduos farmacêuticos no ambiente aquático é a excreção humana. Os fármacos são então libertados no meio ambiente na sua forma inalterada ou original, na forma de metabolitos, bem como produtos de transformação, levando à contaminação de águas superficiais, águas do mar, águas subterrâneas e até mesmo algumas águas de consumo humano (100).

A presença de fármacos no meio ambiente correlaciona-se com a quantidade de medicamentos utilizada. Prevê-se que o consumo de produtos farmacêuticos (medicamentos, meios de diagnóstico) aumente e conseqüentemente aumente a sua presença no ambiente (100).

Isto acontece porque estamos a vivenciar um aumento da população idosa com regimes terapêuticos frequentes de cinco ou mais medicamentos, levando assim a uma utilização extensa de medicamentos (100).

Também a pandemia da COVID-19 levou a um aumento no consumo de medicamentos não sujeitos a receita médica de venda exclusiva em farmácia, fazendo com que a automedicação se tornasse num problema sério (101).

A utilização consciente dos medicamentos protege e beneficia a saúde tanto individual quanto coletiva. No que diz respeito à parte ambiental, desempenha igualmente um papel significativo na redução de impactos, já que previne a superprodução e reduz a quantidade de resíduos diminuindo a poluição dos recursos naturais (102). Além do problema inerente à sua utilização, também a eliminação inadequada dos medicamentos não utilizados ou fora do prazo no lixo comum ou na sanita contribui para a contaminação dos recursos hídricos (100).

Este problema é agravado pela prescrição excessiva de medicamentos pelos médicos, as mudanças de tratamento, a falta de adesão dos doentes à terapêutica, ou à interrupção da terapêutica devido ao aparecimento de efeitos adversos ou por já se ter atingido o resultado esperado. Tudo isto leva assim à acumulação de medicamentos na casa das pessoas, contribuindo para a sua eliminação indevida (7,103).

A eliminação incorreta de produtos médicos não utilizados pode ser minimizada por meio do desenvolvimento e/ou melhoria de esquemas de devolução e consciencialização das pessoas (7).

A fase pós-venda dos medicamentos representa um elo crítico entre o consumo e a gestão sustentável dos fármacos. Sem mecanismos eficazes de controlo e eliminação adequada, os resíduos farmacêuticos podem acabar no meio ambiente, gerando impactos na qualidade da água e na saúde pública. Nos próximos capítulos, serão exploradas com mais detalhe as consequências da excreção de fármacos no meio ambiente e os desafios da eliminação inadequada (7).

## 5. Contaminação Hídrica por Resíduos de Medicamentos

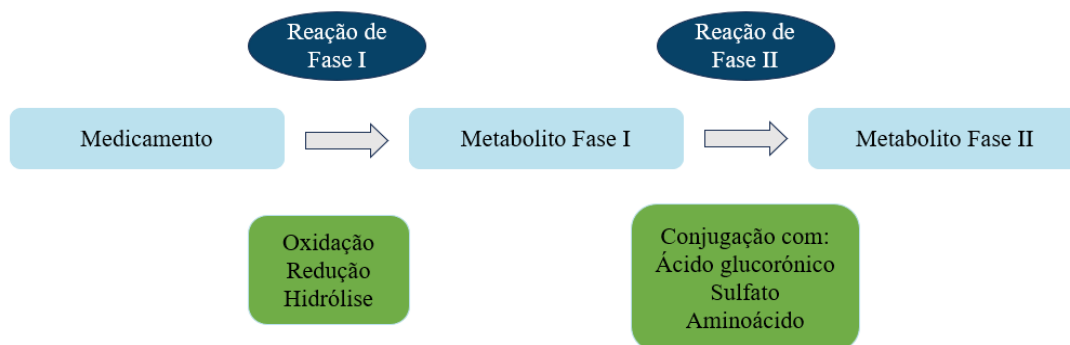
### 5.1 Excreção de Fármacos no Meio Ambiente (Urina e Fezes)

A atenção global em torno da presença e do impacto dos fármacos no ambiente tem vindo a aumentar. Um relatório da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE) publicado em 2019 observou que existem cerca de 2000 substâncias ativas a ser produzidas e administradas globalmente (2).

Os medicamentos podem ser administrados por várias vias, desde a via oral, via tópica, intravenosa, entre muitas outras. Após a sua administração estes vão distribuir-se pelo organismo e posteriormente vão ser metabolizados e excretados. Os processos de metabolização modificam a estrutura química dos fármacos tornando-os mais polares e hidrossolúveis favorecendo assim a sua excreção (104).

Assim a contaminação do meio aquático não acontece apenas devido ao fármaco original, mas também através de um grupo de compostos que provêm da metabolização destes mesmos compostos ou metabolitos (100).

A metabolização dos medicamentos como podemos ver na figura 17 acontece essencialmente por meio de dois tipos de reações, as reações de fase I que introduzem ou tornam disponíveis grupos hidrofílicos na molécula e também a tornam mais polar, e as reações de fase II onde a molécula do medicamento é conjugada com uma molécula endógena aumentando ainda mais a sua hidrofília e favorecendo a sua excreção (105,106)



**Figura 17:** Reações de metabolização de um fármaco. Adaptado de Daughton C. G. & Ternes T. A. 1999 (106)

Nas reações de fase I temos comumente reações de hidrólise, oxidação e redução, enquanto nas reações de fase II temos a conjugação com moléculas, como o ácido glucorónico, aminoácidos, grupos sulfato ou com a glutatona (105).

A excreção renal completa assim o processo de eliminação que teve início no fígado com as reações de metabolização mencionadas previamente. Os medicamentos polares e os seus metabolitos são filtrados no rim e geralmente não são reabsorvidos sendo assim eliminados na urina (107).

A excreção na bÍlis é outra das formas importantes de eliminação de fármacos. O fígado pode secretar no suco biliar fármacos ionizados com pesos moleculares elevados, que chegando ao trato digestivo são eliminados nas fezes (107).

O consumo de medicamentos é considerado o maior contribuinte para a carga ambiental de fármacos no meio aquático (10).

Estima-se que entre 30% a 90% dos medicamentos administrados por via oral sejam excretados em águas residuais como substâncias ativas nas fezes e na urina dos doentes. Estas emissões chegam às ETAR por meio dos sistemas de esgotos urbanos (10).

Aquando do processo de metabolização, o que se observa é que o fármaco não é metabolizado na sua totalidade, sendo uma parte excretada na sua forma inalterada. Na tabela 3 observamos vários exemplos para diversos fármacos das frações inalteradas que são excretadas e encaminhadas para as águas residuais (108).

**Tabela 3:** Fração de fármacos excretados na forma inalterada nas águas residuais

Classe Terapêutica	Fármaco	Fármaco excretado na forma inalterada (%)
Antibióticos	Trimetoprim	$\geq 70$
	Ciprofloxacina	$\geq 70$
	Sulfametoxazol	6-39
Anti-inflamatórios/ Analgésicos	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
Reguladores lipídicos	Bezafibrato	40-69

Adaptado de: Pal et al. 2010 (108)

Leinert et al. avaliou as vias de excreção de 212 fármacos de diversos medicamentos e concluiu que em média, praticamente dois terços (64%) de cada fármaco foram excretados na urina e um terço (34%) foi excretados nas fezes (109).

Este estudo também levantou a hipótese de que os fármacos nas fezes, que são geralmente mais lipofílicos, podem ficar adsorvidos na matéria fecal, os quais serão retidos nas lamas ativadas da ETAR, sendo por isso mais fácil a remoção deste tipo de fármacos (109).

## 5.2 Eliminação Inadequada de Medicamentos Fora de Prazo ou Não Utilizados

Outra das maiores fontes de contaminação das águas é a eliminação inadequada de medicamentos fora do prazo ou não utilizados. Despejar estes medicamentos na

sanita ou na bacia por exemplo, faz com que estas substâncias sejam transportadas pelos sistemas de esgoto municipal para as ETAR (7).

Também quando os medicamentos ou fármacos são eliminados no lixo comum e depositados em aterros sanitários, podem ocorrer contaminações ambientais e conseqüentemente resultar na contaminação das águas subterrâneas devido aos lixiviados dos aterros sanitários (8).

A prescrição excessiva por parte dos médicos, a presença de efeitos secundários resultantes da terapêutica, as alterações de dose e a não adesão à terapêutica são alguns dos vários fatores que contribuem para a acumulação de medicamentos não utilizados ou fora do prazo na casa das pessoas (110).

A acumulação de medicamentos não utilizados leva ao desperdício de medicamentos e conseqüentemente à perda de recursos financeiros (110).

A literatura indica que as práticas de eliminação inadequada de medicamentos fora do prazo ou não utilizados variam nas várias regiões do mundo (110).

Em África, é comum a prática de se deixar os medicamentos em casa, mesmo já estando fora do prazo ou então eliminá-los no lixo comum ou na sanita. Iniciativas internacionais como as da OMS andam a tentar melhorar estas práticas nestas regiões (110).

Da mesma forma que em África, na Ásia as pessoas colocam os medicamentos fora do prazo no lixo ou então quando perante uma forma farmacêutica líquida descartam-na no ralo dos lavatórios. Nesta região apesar de haver sítios onde as pessoas não sabem sobre as práticas corretas de eliminação dos medicamentos não utilizados ou com a validade expirada, noutras as pessoas já se encontram mais cientes de que gestão inadequada destes resíduos pode afetar a saúde humana e ambiental (110).

Na Europa, apesar de haver ainda muita gente que elimina os medicamentos no lixo ou na sanita, já há um maior conhecimento e adesão aos programas de devolução de medicamentos, onde os consumidores devolvem de forma segura e legal os medicamentos não utilizados às autoridades competentes. Para que mais pessoas adiram a estas práticas, é necessário que se desenvolvam campanhas de consciencialização de forma a reduzir as conseqüências da má eliminação de medicamentos.

Em Portugal, realizou-se um estudo, através de um inquérito, para avaliar como as pessoas depositavam os medicamentos não utilizados ou fora do prazo(8).

Deste estudo percebeu-se que as classes de medicamentos que as pessoas mais tinham nas suas casas, eram anti-inflamatórios, antipiréticos e anti-histamínicos (8).

A pesquisa mostrou que cerca de metade das pessoas inquiridas não faz a separação das embalagens dos medicamentos (8).

Os resultados mostram que são vários os destinos dos medicamentos não utilizados ou fora do prazo de validade, os quais podem ser divididos em 4 grupos: a entrega na farmácia (72%), depósito no lixo doméstico (30%), eliminação no esgoto/pia/vaso sanitário (cerca de 2%) ou outros (5%) (8).

Para analisar a percepção da população em relação às práticas portuguesas de gestão do sistema de eliminação de medicamentos, questionou-se as pessoas se havia incentivo para a entrega nas farmácias. Quarenta por cento dos inquiridos acredita que o sistema vigente favorece a entrega dos medicamentos nas farmácias, 25 % têm opinião contrária e 35% acreditam que poderia haver outras alternativas ou incentivos para um fim de vida adequado para os medicamentos (8).

Estes resultados sugerem que, apesar das práticas atuais nas farmácias portuguesas, a maioria das pessoas considera que ainda existem medidas que podem ser tomadas para promover práticas adequadas na eliminação de medicamentos a nível doméstico. Ressalvar que a maioria dos inquiridos era da cidade do Porto pelo que este estudo pode não representar na generalidade toda a população portuguesa (8).

### **5.3 Poluição de Rios e Lençóis Freáticos por Fármacos**

O uso intensivo de produtos de saúde, o tratamento ineficiente nas ETAR e a eliminação de águas residuais não tratadas tornaram os corpos de água num local contaminado por estas substâncias (111).

De todos os corpos de água, o rio é um ponto focal para localizar estes contaminantes, devido às várias fontes comuns como as ETAR que normalmente descarregam as águas residuais tratadas diretamente nos rios, como também a água das monções, resultante das precipitações intensas e sazonais, que carrega uma grande variedade de contaminantes, que vai posteriormente ser depositada ao nível dos rios (111).

Um estudo à escala global avaliou a poluição por fármacos em 258 rios do mundo representando a influência ambiental de 471,4 milhões de pessoas em 137

regiões geográficas. Colheram-se amostras em 1052 locais em 104 países representando todos os continentes (112).

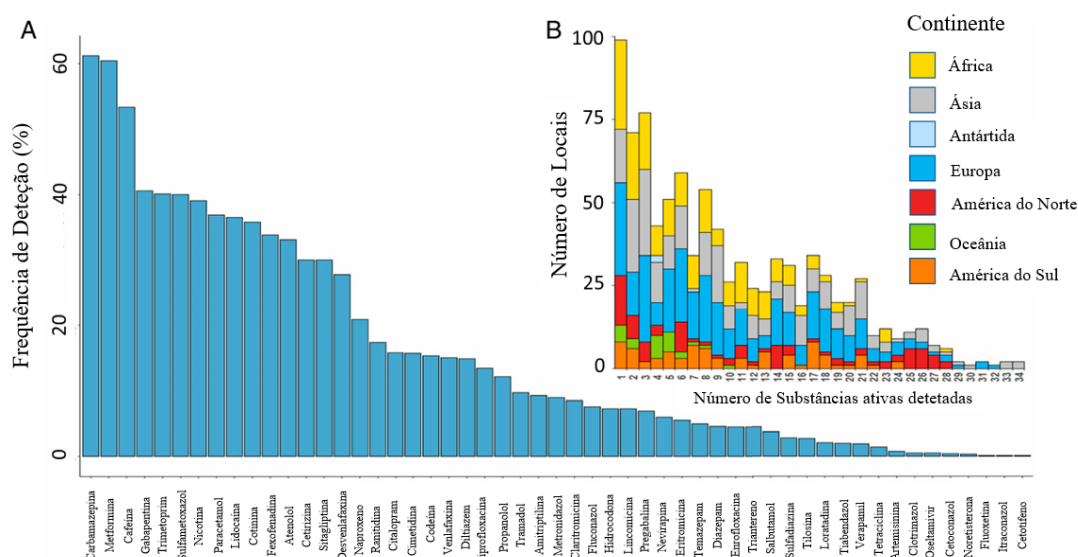
O estudo utilizou um método de amostragem e análise sensível e validado internacionalmente de forma a permitir uma verdadeira comparação dos dados relativos à exposição a fármacos à escala mundial (112).

As maiores concentrações cumulativas de fármacos foram observadas na África Subsariana, sul da Ásia e América do Sul, sendo que os locais mais contaminados estavam em países de baixa/média renda e associados a áreas com infraestruturas precárias de águas residuais e gestão de resíduos e produtos farmacêuticos (112).

Neste estudo, as maiores concentrações de fármacos foram observadas em recursos hídricos recetores de efluentes da indústria farmacêutica, como por exemplo no Bangladesh, ou em meios recetores de efluentes não tratados, como por exemplo na Tunísia (112).

Os locais com concentrações mais baixas eram caracterizados, por pouca influência antropogénica, como regiões montanhosas, regiões com uso limitado da medicina moderna como é o caso de uma vila remota na Venezuela ou então regiões onde existem redes sofisticadas de tratamentos de águas residuais (112).

Os fármacos mais detetados foram a carbamazepina e a metformina, como podemos ver na figura 18 (112).



**Figura 18:** Frequências de deteção (A) e número de fármacos detetados (B) nos rios de vários continentes. Adaptado de Pot E.J. et al. 2002 (112)

As concentrações de pelo menos um dos fármacos em 25,7% dos locais de amostragem forma superiores às concentrações consideradas seguras para os organismos aquáticos, demonstrando que a poluição por fármacos representa uma ameaça global, tanto para a saúde humana como para o ambiental e conseqüentemente são considerados contaminantes de interesse emergente (CEC) (112).

Embora as águas superficiais sejam mais propensas a serem contaminadas, é importante avaliar o risco para a saúde humana e para o meio ambiente dos contaminantes nas águas subterrâneas (113).

Existem evidências crescentes de que as águas subterrâneas de todo o mundo são afetadas por CEC, como é o caso dos fármacos (113).

Esta contaminação pode ocorrer por diversas vias, como a utilização de águas residuais tratadas para a rega dos campos agrícolas, a localização dos lençóis freáticos perto de instalações farmacêuticas ou hospitais, fugas dos aterros sanitários, mas também, a aplicação de esterco e a excreção pelos animais lixiviam estes compostos para as águas subterrâneas (111).

As águas dos lençóis freáticos têm menor decomposição por oxidação que as águas superficiais dos rios, uma vez que existe menor disponibilidade de oxigênio dissolvido, o que faz com os fármacos tenham uma maior persistência neste tipo de águas (111).

Também há uma grande dependência da população por estes recursos de água subterrâneos e a tendência é a aumentar pelo que se torna necessário uma maior compreensão do transporte de fármacos no solo e nas águas para se determinar o seu destino nas águas subterrâneas (111,113).

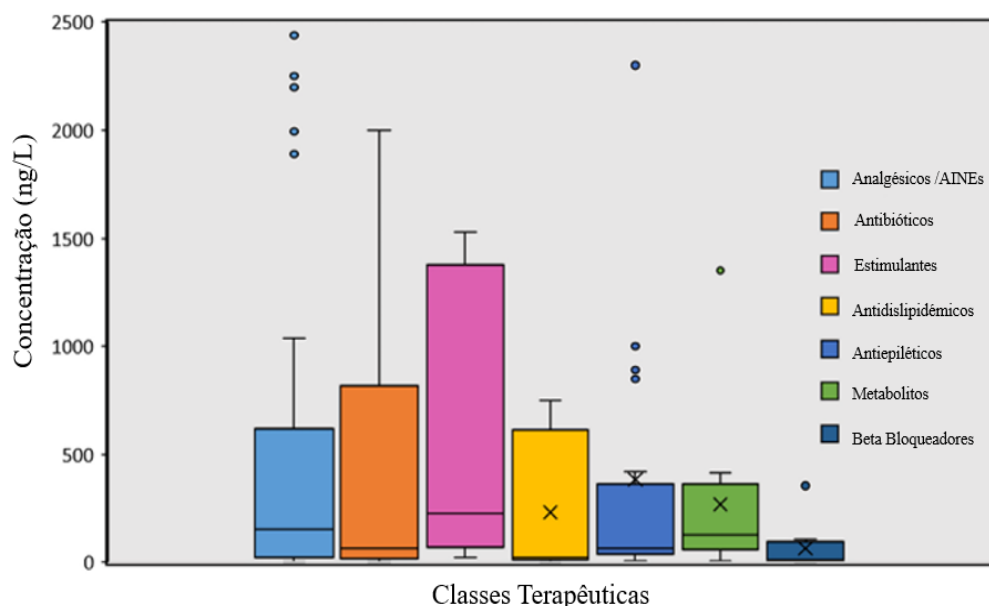
Nos países em desenvolvimento, a situação torna-se mais vulnerável, uma vez que há falta de adequação das instalações de tratamento de águas residuais, obrigando assim as águas subterrâneas a comportarem-se como o único recurso disponível para todos estes contaminantes (111).

Com a preocupação crescente no que diz respeito à poluição dos lençóis freáticos, o número de estudos conduzidos aumentou nesta área trazendo consigo dados preocupantes (111).

Em todo o mundo foram encontrados vestígios de fármacos nas suas águas subterrâneas evidenciando que nenhuma zona geográfica se encontra inalterada com a contaminação com substâncias medicamentosas(111).

As classes de fármacos mais encontradas em águas subterrâneas como podemos ver na figura 19 foram os analgésicos/AINE (anti-inflamatórios não esteroides), antibióticos, beta-bloqueadores, antidiispidêmicos, estimulantes e antiepiléticos (111).

Também através do diagrama de caixas, conseguimos perceber os intervalos de concentrações em que se encontram cada uma das classes terapêuticas nas águas subterrâneas. O x representa o valor médio de todos os valores relatados nas águas subterrâneas, enquanto que a parte inferior e superior da caixa representam o primeiro e o terceiro quartil respetivamente. Os pontos discrepantes no gráfico dizem respeito aos *outliers* que simbolizam compostos que apresentaram concentrações muito mais elevadas em relação a outros dentro da própria classe terapêutica (111).



**Figura 19:** Diagrama de caixas para as classes terapêuticas mais encontradas nas águas subterrâneas. Adaptado de R. Silori et al. 2022 (111)

## 5.4 Casos de Estudo

### 5.4.1 Antibióticos

Os antibióticos são uma classe de medicamentos cujo uso excessivo é alarmante. Estes fármacos são utilizados para a profilaxia e tratamento de doenças humanas e animais, e alguns são usados como promotores de crescimento animal (APC). O uso mundial de antibióticos cresceu 65% no período de 2000 a 2015 (7).

A consequência do aumento do uso destas substâncias é o aumento da sua presença no ambiente, o que pode influenciar a sobrevivência, reprodução e metabolismo das populações de organismos, além de alterar a estrutura da comunidade e a função ecológica do ecossistema (7).

Além disso o uso excessivo de antibióticos é um dos principais fatores que contribuem para a resistência aos antibióticos(7).

Certos antibióticos, como a penicilina, degradam-se rapidamente, enquanto outros têm maior persistência, como as fluoroquinolonas e as tetraciclina, desta forma, permanecem por mais tempo no meio ambiente, espalhando-se por maiores distâncias e acumulando-se em concentrações mais elevadas (7).

Para a saúde humana, a excreção de antibióticos em efluentes residuais não tratados em sistemas de água doce pode exacerbar a questão da resistência antimicrobiana, motivo pela qual, a OMS considerou uma ameaça crescente à saúde pública global (10).

Uma variedade de fontes de poluição pontuais e não pontuais como a aquicultura, pecuárias, ETAR e efluentes hospitalares contribuem para a libertação de resíduos de antibióticos no meio aquático (114).

Em Portugal, o estudo de Viana et al. teve como objetivo realizar um levantamento qualitativo de antibióticos e inibidores enzimáticos em águas superficiais e subterrâneas, apresentando os perfis demográficos e espaciais de consumo de medicamentos durante três anos. Para tal, recorreu-se a uma técnica de amostragem passiva e a um sistema cromatográfico de alta resolução (115).

No que diz respeito às águas superficiais, 50 compostos foram detetados em todas as áreas de captação de águas superficiais, o que corresponde a 12 antibióticos e 2 inibidores enzimáticos (115).

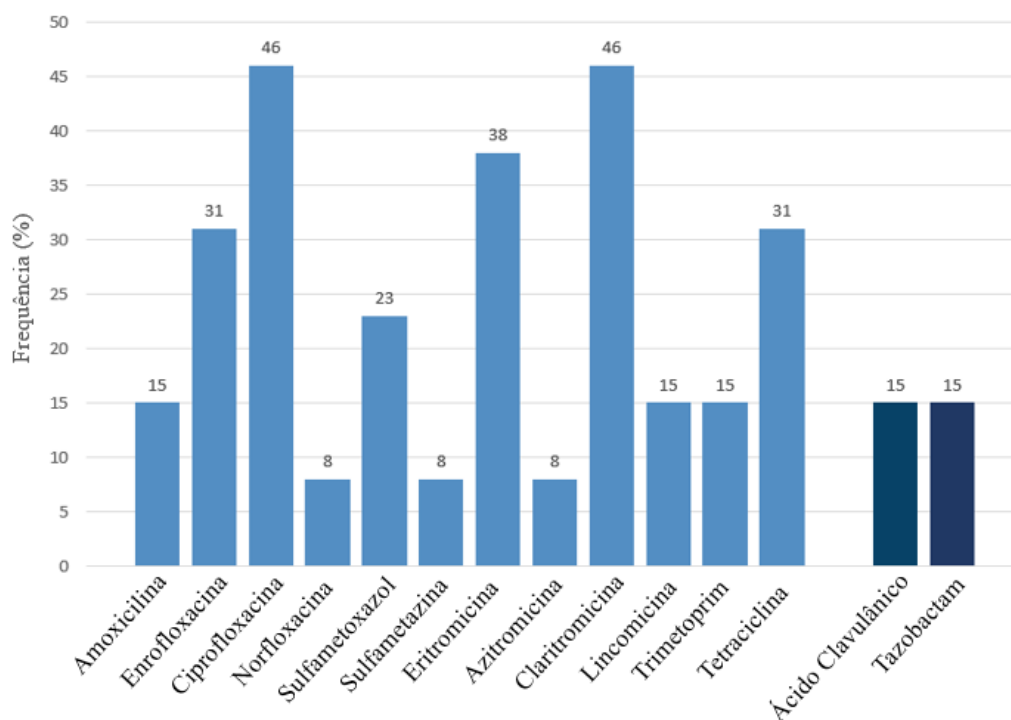
As águas costeiras do rio Ave, do rio Serzedelo bem como da Ria Formosa apresentaram os compostos mais detetados em termos de contaminação. As amostras colhidas no rio Tinto, perto do Porto, segunda maior cidade de Portugal, mostraram uma elevada frequência de deteção dos antibióticos (115).

Nas águas superficiais, as substâncias mais detetadas foram, por ordem decrescente, a ciprofloxacina, claritromicina, eritromicina, enrofloxacina, tetraciclina, sulfametoxazol, amoxicilina, lincomicina e trimetoprim como podemos ver na figura 20 (115).

Por outro lado, antibióticos como azitromicina e norfloxacina tiveram a menor frequência de detecção (115).

Os inibidores enzimáticos apresentaram uma detecção de baixa frequência.

As regiões do Norte e do Algarve foram as que apresentaram maior número de substâncias nas águas superficiais (115).

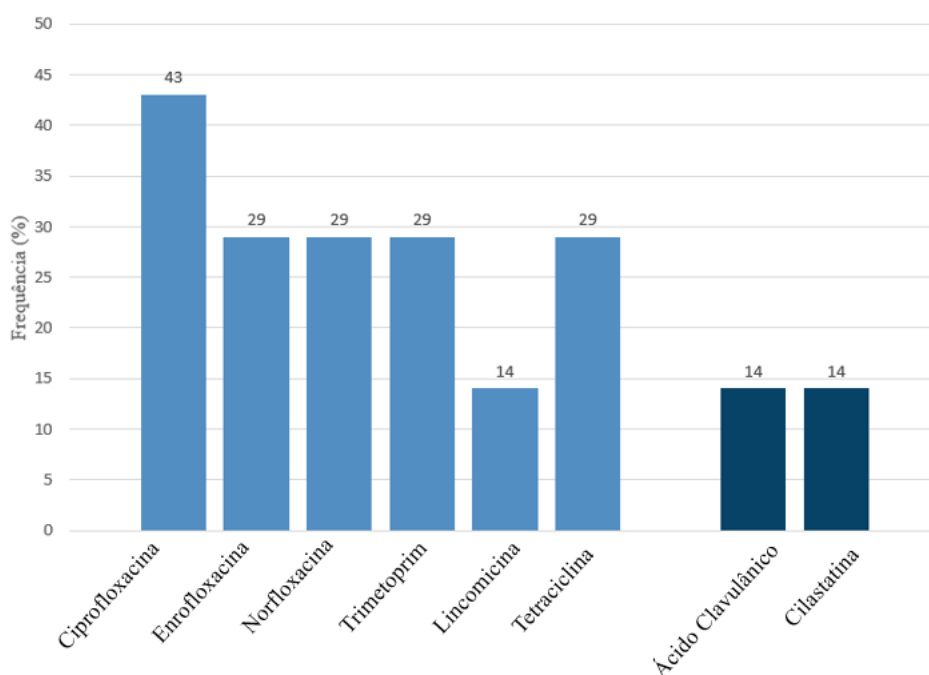


**Figura 20:** Frequência (%) de antibióticos e inibidores enzimáticos detetados nas águas superficiais. Adaptado de Viana P, et al. 2021 (115)

Por outro lado, no que diz respeito às águas subterrâneas (figura 21), os fármacos mais frequentemente identificados por ordem decrescente foram a ciprofloxacina, enrofloxacina, norfloxacina, trimetoprim, lincomicina e tetraciclina (115).

Os inibidores enzimáticos, nomeadamente o ácido clavulânico e a cilastatina, foram detetados uma vez numa região urbana bem localizada (115).

As regiões Tejo e Centro foram as que apresentaram o número mais considerável de fármacos nas águas subterrâneas (115).



**Figura 21:** Frequência (%) de antibióticos e inibidores enzimáticos detetados nas águas subterrâneas. Adaptado de Viana P, et al. 2021 (115)

Com este estudo também conseguiu-se aferir que a deteção de frequência de antibióticos é maior a jusante da descarga de efluentes em comparação com as deteções a montante em localidades rurais. Isto pode dever-se à baixa eficiência nas ETAR ou também devido à pressão agrícola (115).

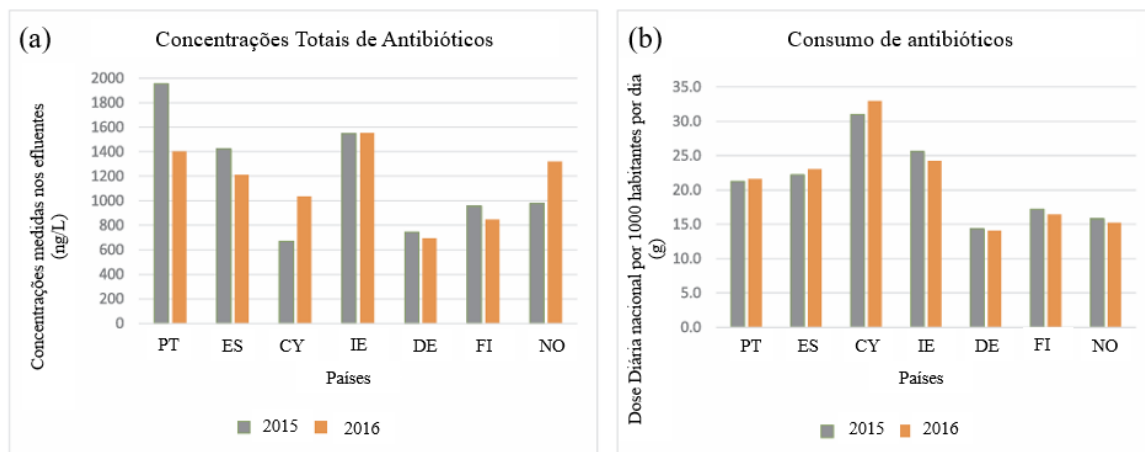
A nível europeu, realizou-se uma monitorização de um conjunto de 53 antibióticos no efluente final de 13 ETAR de sete países europeus (Portugal, Espanha, Irlanda, Chipre, Alemanha, Finlândia e Noruega) em dois anos consecutivos. Das 53 substâncias monitorizadas, 17 foram detetadas pelo menos uma vez no efluente final das ETAR (116).

As amostragens foram realizadas no início da primavera e no início do outono para corresponderem aos picos mais altos e mais baixos do consumo de antibióticos, respetivamente.

As concentrações mais elevadas pertencem à classe das fluoroquinolonas com 1435,5 ng/L de ciprofloxacina em Portugal e 613,0 ng/L de ofloxacina no Chipre (116).

O consumo de antibióticos, varia de país para país. Para avaliar se essas diferenças já eram perceptíveis nas águas residuais tratadas, comparou-se as

concentrações reais encontradas nos efluentes de cada país em estudo, com os dados dos relatórios do Centro Europeu de Prevenção e Controlo de Doenças sobre o consumo de antibióticos, apresentado na figura 22 (116).



Legenda: PT, Portugal; ES, Espanha; CY, Chipre; IE, Irlanda; DE, Alemanha; FI, Finlândia; NO, Noruega

**Figura 22:** Comparação da concentração total de antibióticos medida em cada país (a) com o consumo de antibióticos em cada país (b). Adaptado de: Rodriguez-Mozaz S et al. 2020 (116)

O Chipre foi o país com maior consumo de antibióticos, seguindo-se a Irlanda, Espanha e Portugal. Como mencionado anteriormente, a Irlanda, a Espanha e Portugal foram os países com concentrações mais elevadas, pelo que, maiores taxas de consumo estão em geral relacionadas a maiores concentrações totais de antibióticos nas amostras de efluentes das ETAR (116).

No entanto, o Chipre apesar de ser o país com maior consumo de antibióticos, teve menores concentrações nos efluentes. Isto pode dever-se ao facto de ter sido o único que teve em conta dados estatísticos do Comité Consultivo Estatístico Europeu sobre o consumo onde se incluíam o setor hospitalar e, por conseguinte, ter-se uma sobre estimativa dos dados de consumo de antibióticos (116).

Este estudo permitiu definir o estado atual da qualidade da água dos efluentes de águas residuais urbanas em países europeus, demonstrando que as classes dos macrólidos e das fluoroquinolonas foram as que apresentaram maiores cargas em todos os países avaliados (116).

Vendo agora o impacto dos antibióticos no continente asiático, um estudo de Zhang et al. avaliou a presença de onze antibióticos de três categorias diferentes,

macrólidos, sulfonamidas e diaminopirimidinas nas águas do mar de Bohai e do mar Amarelo na China. Estas áreas foram selecionadas porque as suas costas sustentavam quase 25% da população chinesa e ficam perto de zonas de elevada densidade populacional e grande atividade agrícola e industrial (117).

Embora o oceano seja um grande depósito de muitos contaminantes terrestres, a sua contaminação é menor do que nos rios face à taxa de diluição no mar, embora os dados sobre a contaminação por fármacos da orla costeira e em alto mar, sejam escassos (117).

Neste estudo, dez dos onze compostos alvo foram detetados pelo menos uma vez nas águas afastadas da orla costeira do mar Bohai e do mar Amarelo (117).

Três das moléculas foram amplamente detetadas com taxas de deteção superiores a 73%. A eritromicina hidratada, que é um dos produtos de degradação da eritromicina, foi a substância mais detetada com uma taxa de deteção de 100%. Seguiu-se o sulfametoxazol com uma taxa de deteção de 98% e o trimetoprim com uma taxa de deteção de 73%. Todos os outros foram esporadicamente detetados com taxas de deteção inferiores a 10% (117).

Quanto às concentrações de todos os antibióticos detetados, estas variaram entre 0,10 ng/L e 19,6 ng/L. Entre os dez antibióticos detetados, os três predominantes foram os que apresentaram as maiores concentrações (117).

Ao se realizar a avaliação do risco, baseada no quociente de risco que é o quociente entre a concentração ambiental medida ou prevista e a concentração previsível sem efeitos, percebeu-se que os antibióticos com maiores taxas de deteção apresentavam um risco ecológico, médio ou baixo para os organismos aquáticos (117).

A presença acentuada destes três antibióticos, eritromicina na sua forma hidratada, sulfametoxazol e trimetoprim, indica que estes são suficientemente persistentes para resistir à transformação ao longo do trajeto que percorrem. Ademais, o facto destes compostos estarem expostos a condições físico-químicas diferentes nos sistemas aquáticos marinhos, pode levar a comportamentos diferentes destas substâncias (117).

O impacto ambiental dos antibióticos ressalta a necessidade urgente de regulamentações mais rigorosas e do desenvolvimento de estratégias eficazes para mitigar a sua persistência nos ecossistemas aquáticos (117).

### **5.4.2 Hormonas e Contracetivos**

As hormonas são compostos produzidos pelas glândulas dos humanos e dos animais e são responsáveis por regular diversas funções fisiológicas como o crescimento, o metabolismo, a função sexual, o equilíbrio hidroeletrólítico, a temperatura corporal, entre outras (118).

As hormonas ao serem as principais reguladoras dos processos biológicos, exercem uma função muito significativa na vida dos organismos aquáticos e nos ecossistemas que coexistem com eles (118).

Contudo, o aparecimento e a existência de hormonas nos corpos de água, está a tornar-se cada vez mais relevante e as suas origens e efeitos no ambiente e na saúde pública estão a ser alvo de investigação (118).

Recentemente, a consciencialização sobre o efeito das substâncias endócrinas, como as hormonas, nos ecossistemas aquáticos aumentou bastante. Estas substâncias apresentam diversas origens e abrangem múltiplos processos biológicos. Fármacos, e hormonas usadas na criação de gado bem como subprodutos industriais são algumas das formas de introduzir estas substâncias no ambiente aquático (119).

Os estrogénios são um grupo de hormonas esteroides responsáveis por regulação do desenvolvimento e funcionamento das características sexuais femininas e também atuam noutros processos fisiológicos (118).

A quantidade de estrogénios presentes nas águas residuais depende do tamanho da população que vive num determinado local bem como do número de mulheres no período fértil, na fase da menopausa e do número de mulheres grávidas (118).

Tal como acontece com outros produtos farmacêuticos, a utilização generalizada de contracetivos pode conduzir à sua ocorrência generalizada no meio ambiente (120).

A presença de hormonas naturais ou sintéticas em ambientes aquáticos, está a tornar-se uma preocupação crescente, com potenciais impactos negativos não só para os organismos aquáticos, mas também para as pessoas e para os animais. As hormonas podem afetar o crescimento, desenvolvimento e reprodução fazendo com que organismos vivos expostos de forma contínua a estes compostos possam apresentar problemas relacionados com distúrbios endócrinos (118).

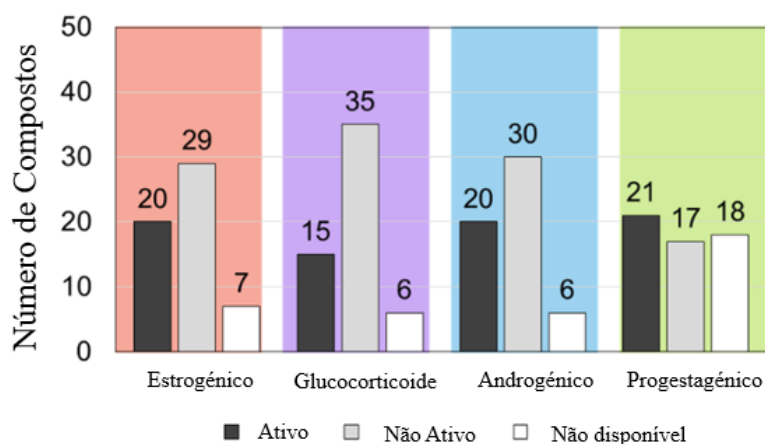
Finckh et al. investigou efluentes de ETARs de 15 países europeus quanto à presença e a efeitos potenciais de produtos químicos desreguladores endócrinos. Para isto analisou 56 amostras quanto à presença de 79 esteroides naturais e sintéticos e alguns fenóis com atividade hormonal conhecida ou esperada (121).

Dos 79 compostos analisados, 56 foram encontrados nos efluentes das ETAR em concentrações que variaram de 25 pg/L para o estriol até 2,4 µg/L para a cortisona (121).

Diferentes estrogénios naturais foram detetados, sendo que a maior concentração mediana foi encontrada para a estrona (E1) com um valor de 4,1 ng/L e cujo composto surgiu em 48 amostras (121).

Quanto aos efeitos potenciais utilizou-se o bioensaio *GeneBLAzer*, onde se usam células renais embrionárias humanas de forma a avaliar se os compostos induzem uma resposta mensurável. Como podemos ver na figura 23, da lista de compostos detetados, 20, 15, 20 e 21 produtos químicos estavam ativos nos recetores estrogénicos, glucocorticoides, androgénicos e progestagénicos respetivamente (121).

No total, 29, 35, 30 e 17 produtos químicos, respetivamente, foram considerados não ativos. Para 7, 6, 6 e 18 compostos, respetivamente, os dados de efeito necessários não estavam disponíveis (121).



**Figura 23:** Resultados do ensaio GeneBLAzer. Adaptado de: Finckh, S. et al. 2022 (121)

Após todas estas observações, torna-se necessário estabelecer padrões nacionais e internacionais para regular o impacto ambiental das hormonas esteroides nas ETAR visto que os requisitos legislativos internacionais e nacionais para as hormonas em águas residuais ou água de consumo humano, são inexistentes (119).

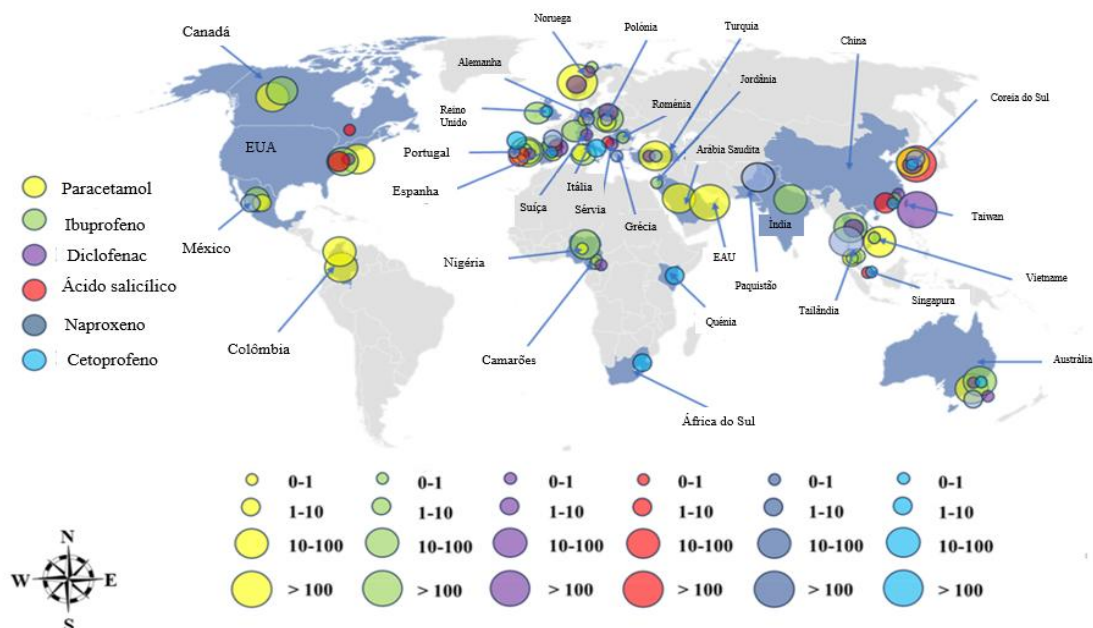
### 5.4.3 Analgésicos e AINE

Os analgésicos e anti-inflamatórios são a classe de fármacos mais consumidos pela população, representando uma das principais fontes de contaminação por fármacos das águas (8,9).

Esta classe de fármacos possui estruturas moleculares complexas e propriedades físico-químicas que não favorecem a sua degradação através dos processos convencionais (122).

Dentro deste grupo de fármacos, as moléculas mais encontradas no meio ambiente são o paracetamol, o ibuprofeno, o naproxeno, o diclofenac, entre outras(122).

No mapa da figura 24 observamos uma visão geral da ocorrência mundial de analgésicos em águas residuais. Dentro dos vários compostos, a concentração média de analgésicos foi  $1097, 24 \pm 6036,57 \mu\text{g/L}$ , ultrapassando assim os níveis encontrados para outros fármacos (122).



**Figura 24:** Ocorrência de diversos analgésicos nas águas residuais no mundo. Adaptado de: Singh, S. et al. 2025 (122)

Na figura 24 podemos observar que a Noruega foi o país com maior ocorrência e concentração de paracetamol nas águas residuais com  $329,85 \mu\text{g/L}$ , seguindo-se os Emirados Árabes Unidos. No que diz respeito ao diclofenac, o Taiwan foi a região com maior ocorrência desta substância atingindo concentrações de  $145,25 \mu\text{g/L}$  nas suas águas residuais (122).

Um estudo de Lolić et al. avaliou a ocorrência de 7 fármacos e dois metabolitos pertencentes à classe dos AINE e dos analgésicos em 14 praias de 5 cidades para avaliar a distribuição espacial de fármacos na costa norte de Portugal (123). Esta região foi escolhida por ser densamente povoada e abranger área costeira que recebe água de diferentes bacias hidrográficas, que têm forte impacto de atividades antropogénicas, como descargas de ETAR, efluentes não tratados ou escoamentos agrícolas. O paracetamol, cetoprofeno e o metabolito hidroxi-ibuprofeno foram detetados em todas as amostras nas concentrações máximas de 584 ng/L, 89,7 ng/L e 287 ng/L, respetivamente (123).

Realizou-se também uma avaliação do risco ambiental a três níveis tróficos diferentes representativos do ecossistema aquático, algas, dafniídeos e peixes (123).

Os dados mostraram que o peixe foi a única espécie que teve quocientes de avaliação de risco superior a 1 indicando uma situação de potencial risco ambiental enquanto as algas e os dafniídeos tiveram sensibilidade semelhante aos fármacos detetados e nunca excederam o valor limite de 1 (123).

O diclofenac foi o fármaco que registou os quocientes mais elevados com valores superiores a 1, sendo o único fármaco estudado que se pode esperar que represente um risco ecotoxicológico para os peixes (123).

Em Portugal, Rodrigues et al. monitorizaram a presença de paracetamol, diclofenac, ibuprofeno e naproxeno em afluentes e efluentes de duas ETAR portuguesas durante 2 anos, entre janeiro de 2017 e dezembro de 2018. As duas ETAR foram selecionadas porque os seus efluentes são lançados em áreas turísticas e sensíveis como o rio Tejo e a Ria Formosa (124).

Nos afluentes a presença de fármacos ultrapassou os 98%, onde o paracetamol é o fármaco dominante com concentrações entre 16,3µg/L e 124 µg/L.

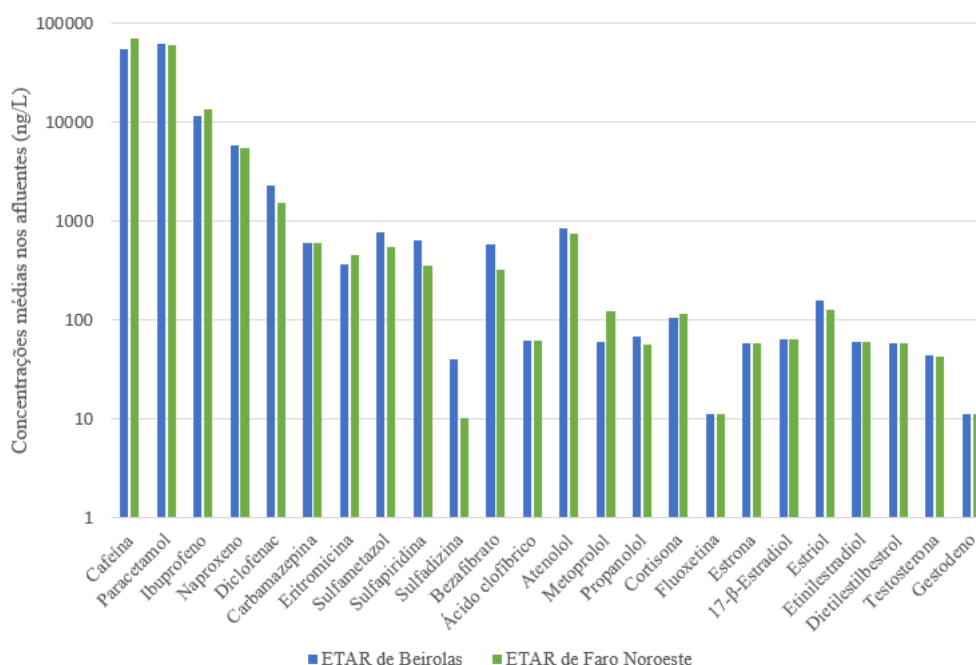
No que diz respeito aos efluentes, o diclofenac apresentou características recalcitrantes, ou seja, mesmo após o tratamento na ETAR persiste no efluente por ser resistente aos processos convencionais de remoção em ETAR, enquanto que os outros fármacos mostraram eficiências de remoção superiores a 95% (124).

Também se verificaram tendências sazonais, mais para a ETAR de Beirolas do que para a de Faro Noroeste, em que as concentrações de paracetamol e ibuprofeno mostraram-se consistentemente mais elevadas durante o outono e o inverno, o que vai

ao encontro do facto de que nestas alturas do ano ocorre um aumento de constipações e gripes que levam ao aumento do consumo de analgésicos e antipiréticos (124).

Também, na área de Lisboa (ETAR de Beirolas) e em Faro (ETAR de Faro Noroeste) estudou-se a ocorrência de fármacos em águas residuais urbanas durante 2 anos e meio. Das 24 moléculas analisadas, 16 foram detetadas em todas as amostras, com concentrações semelhantes em ambas as águas residuais (125).

Como podemos ver na figura 25, os analgésicos e AINE foram as classes farmacêuticas mais detetadas nos afluentes a seguir à cafeína, com o paracetamol a apresentar uma concentração média de 61264 ng/L em Lisboa e 60376 ng/L em Faro, seguindo-se o ibuprofeno e o naproxeno (125).



**Figura 25:** Concentrações médias de fármacos nos afluentes da ETAR de Beirolas e de Faro Noroeste. Adaptado de Silva et al. (2021) (125)

A concentração dos analgésicos e anti-inflamatórios no ambiente aquoso representa uma preocupação significativa devido aos seus impactos prejudiciais no meio ambiente e noutras formas de vida, mesmo em baixas concentrações. Portanto, é imperativo observar os possíveis impactos na saúde associados à exposição prolongada a estes compostos (122).

#### **5.4.4 Psicotrópicos e Antidepressivos**

Globalmente a doença mental tornou-se um grande problema de saúde e apesar de estar incluída nos objetivos de desenvolvimento sustentável estabelecidos para 2030, a saúde mental continua a ser umas das preocupações mais negligenciadas da saúde global (126).

Os transtornos mentais mais prevalentes são a ansiedade e a depressão sendo que esta afeta cerca de 350 milhões de pessoas em todo o mundo e continua a ser o transtorno psiquiátrico mais comum e mais dispendioso e com tendência a aumentar (126).

Desde da COVID-19 que os distúrbios relacionados com a saúde mental têm vindo a aumentar, contribuindo assim também para o aumento do consumo de antidepressivos e psicotrópicos (126).

Antidepressivos e psicotrópicos são classes amplamente prescritas no que diz respeito à doença mental, podendo também ser utilizados noutras circunstâncias.

Após a sua ingestão, estes compostos são excretados na sua forma original ou metabolizada, tendo ultimamente sido detetados em ETAR e águas superficiais, o que aumenta as preocupações sobre os potenciais impactos no meio ambiente e mostra que as ETAR convencionais são ineficazes na remoção destes compostos.

Um estudo de Silva et al, avaliou a ocorrência, o destino, a influência sazonal e a avaliação de risco ambiental de quatro antidepressivos (citalopram, fluoxetina, paroxetina e sertralina) em 15 estações de tratamento de águas residuais de norte a sul de Portugal (127).

Os resultados evidenciaram que o citalopram foi o antidepressivo mais frequente tanto nos afluentes como nos efluentes com cargas médias de massa variando entre as 14,56 e 9,51 mg/dia/ 1000 habitantes (127).

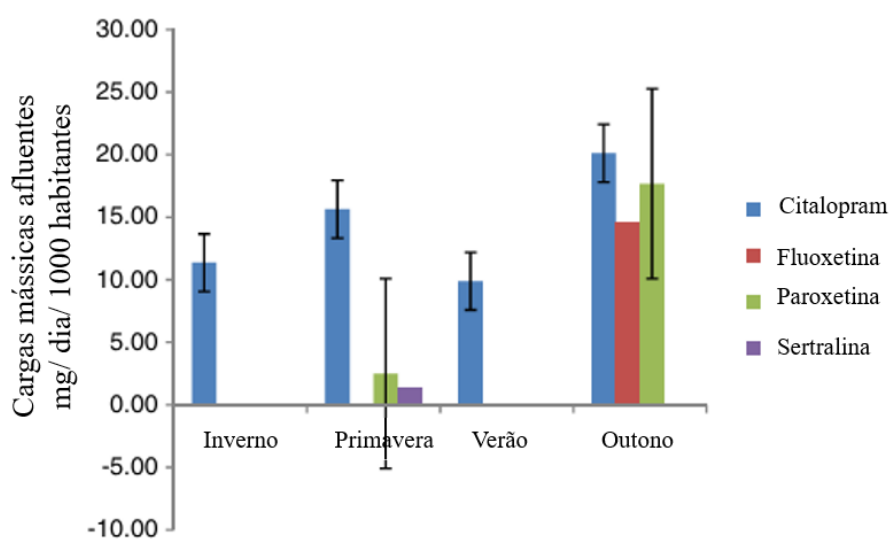
Isto porque além de ser dos medicamentos mais vendidos em Portugal, o citalopram é fabricado como uma mistura racémica de dois enantiómeros, o (R)-citalopram e o (S)-citalopram, mas também existe em comercialização o escitalopram cuja a composição apresenta apenas um dos enantiómeros, o (S)-citalopram e como a metodologia utilizada não separa os enantiómeros, as concentrações encontradas correspondem ao somatório de ambos os fármacos (127).

A fluoxetina e a sertralina foram apenas detetadas em amostras de afluentes com cargas médias mais baixas (127).

Os resultados obtidos no estudo permitiram também confirmar que a ocorrência de fármacos nas ETAR se encontra associada aos padrões de consumo uma vez que através de dados disponíveis, as regiões onde os padrões de prescrição eram mais elevados foram as regiões com mais contaminação por antidepressivos nos efluentes das ETAR (127).

Também, esta investigação permitiu verificar um padrão sazonal na presença de antidepressivos nas águas dos afluentes estudados, isto porque por vezes os distúrbios apresentam a sazonalidade de ocorrerem no inverno e outono e terem remissão na primavera e no verão.

Como podemos ver na figura 26 as cargas mássicas de cada composto diminuíram na altura do verão e da primavera sendo que no verão apenas foi encontrado o citalopram (127).



**Figura 26:** Variações sazonais na ocorrência dos antidepressivos estudados nas águas residuais afluentes. Adaptado de Silva L.J.G. et al. 2014 (127)

Quanto à avaliação do risco ambiental, realizada para o citalopram e para a paroxetina, a três níveis tróficos (peixes, algas e dafniídeos), os dois compostos apresentaram riscos relativos inferiores a 1 para os três níveis tróficos, sendo que para as algas foram apresentados os valores mais elevados de risco relativo com valores de 0,59 para o citalopram e 0,31 para a paroxetina o que indica que as algas parecem ser as espécies mais sensíveis e onde há uma possibilidade de algum risco (127).

Em Portugal, para além dos elevados padrões de prescrição dos antidepressivos, outras classes de fármacos psicotrópicos como as benzodiazepinas e antipsicóticos têm também elevados padrões de prescrição o que conseqüentemente conduz ao aumento da presença destas substâncias nos recursos de água (127,128).

Com o aumento do uso de psicotrópicos e antidepressivos, não só em Portugal, mas de forma global, é certo que as suas concentrações no meio ambiente aumentarão no futuro. Por conseguinte, é necessário um esforço específico para desenvolver tecnologias sustentáveis e económicas para a sua remoção de forma a diminuir o impacto destes compostos nos ecossistemas (126,128).

### **5.4.5 Antifúngicos**

Os antifúngicos representam um grupo amplo de medicamentos desenhados para combater infeções fúngicas através de diversos mecanismos que promovem a inibição do crescimento, da reprodução ou da sobrevivência dos fungos (129).

As infeções fúngicas representam um grande encargo para a saúde global com milhões de caso por ano em todo o mundo(129).

A crescente procura por tratamentos antifúngicos eficazes, levou ao aumento da utilização desta classe de fármacos o que conseqüentemente levou a um aumento da sua libertação no meio ambiente, representando uma ameaça para os ecossistemas (129).

Um dos grandes problemas em torno dos antifúngicos é que para além de serem usados como medicamentos em humanos ou animais, são também usados como pesticidas (fungicidas) (129).

Assim para além da libertação dos antifúngicos pelas vias que já fomos abordando para as outras classes de fármacos, acresce o facto de muitos antifúngicos são usados externamente em doenças fúngicas da pele, aumentando a libertação da forma inalterada das moléculas para o ambiente e também o facto de serem usados como fungicidas, faz com que estes compostos possam infiltrar-se nos solos atingindo as águas subterrâneas (129).

Esta é uma classe de fármacos onde muitas das formas disponíveis podem ser adquiridas sem receita médica o que também contribuiu para o aumento da sua utilização. O aumento do uso destas substâncias acarreta como conseqüências o

aumento da resistência fúngica, bem como a alteração de espécies de fungos que têm papéis importantes, por exemplo como decompositores, nos ecossistemas (129).

Um estudo realizado em Portugal teve com objetivo pesquisar os antifúngicos para fins agrícolas e não agrícolas em águas superficiais e subterrâneas abrangendo várias zonas de Norte a Sul do país (130). Surpreendentemente neste estudo, os antifúngicos utilizados na prática médica não foram encontrados, e quanto aos antifúngicos agrícolas, foram detetadas trinta e nove substâncias das quais apenas 20 se encontravam aprovadas para utilização no que diz respeito ao quadro de produtos fitofarmacêuticos colocados no mercado na União Europeia (130).

Por outro lado, realizou-se um estudo na África do Sul, cujo objetivo era avaliar a ocorrência de oito antifúngicos azólicos, que são bastantes prescritos na prática clínica (131).

Com este estudo observou-se que o fluconazol foi o antifúngico detetado com maior frequência, cerca de 96% e com uma concentração de 9959,0 ng/L, seguindo-se o clotrimazol com uma frequência de deteção de cerca de 33% e uma concentração de 143,3 ng/L (131).

A alta frequência de deteção e a concentração elevada de fluconazol pode ser atribuída à sua capacidade de ser maioritariamente transportado na fase aquosa e por ter uma ampla utilização como medicamento profilático e de tratamento em várias infeções fúngicas (131).

Realizou-se também uma avaliação do risco para três organismos aquáticos: peixes, algas e dáfrias. Os valores de risco relativo para os três organismos aquáticos variaram de  $4,7 \times 10^{-6}$  a 0,18 o que evidencia na sua maioria um risco insignificante. No entanto, verificam-se variações sazonais pelo que, na primavera para o clotrimazol e em relação as dáfrias e para o fluconazol em relação às algas, bem como no inverno para o econazol em relação aos peixes verifica-se um risco ambiental médio (131).

Também se realizou uma avaliação do risco para a saúde humana para o fluconazol e para o miconazol, por terem sido as moléculas detetadas na água potável. O miconazol apresentou valor de 0,006 enquanto o fluconazol apresentou valores muito elevados de 2,98 a 12,07 o que evidencia um risco elevado para a saúde humana (131).

Assim, apesar dos antifúngicos serem fundamentais para o tratamento de infeções causadas por fungos, apresentam um desafio crescente para o meio ambiente devido à sua permanência na água e aos possíveis efeitos tóxicos que podem causar.

Portanto, é crucial adotar estratégias que reduzam a sua libertação no ambiente e amenizem os seus impactos nos ecossistemas aquáticos (129).

## **6. Impactos Ambientais e na Saúde Pública**

### **6.1 Efeitos da Contaminação Hídrica na Biodiversidade Aquática**

Apesar do setor farmacêutico existir para melhorar o bem-estar e a saúde de bilhões de pessoas em todo o mundo, a produção e o uso dos seus produtos também tem o potencial de impactar negativamente a saúde humana e do ecossistema, se não forem tomadas medidas apropriadas para gerenciar esses impactos potenciais na água (2).

Os medicamentos são projetados para ter um efeito biológico em humanos e, como tal, as substâncias ativas excretadas, quando não tratadas, têm potencial para causar efeitos não desejados em animais e organismos presentes nos recursos hídricos mesmo que em concentrações baixas (10).

Os impactos dos fármacos nos ecossistemas aquáticos podem ser divididos em dois, com base na composição do efluente em fármacos e com base nos efeitos tóxicos sobre a fauna aquática (6).

Com base na composição do efluente em fármacos, temos vários fatores, nomeadamente a presença de compostos tóxicos, bem como compostos de lenta degradação. Os fármacos, como os anti-infecciosos quando descarregados nos cursos de água têm efeitos sobre os micróbios naturais culminando na resistência aos medicamentos (6).

Para além disto, os fármacos presentes nas águas podem modificar os padrões de proliferação das algas, como por exemplo antibióticos e hormonas, os quais podem alterar a microbiota aquática que regula o crescimento das algas(6).

Quanto aos efeitos tóxicos sobre os organismos da fauna aquática, estes dependem do tipo e do nível da cadeia trófica, do tempo de exposição, da temperatura e da concentração de contaminantes (12).

Avaliando algumas das principais classes de fármacos que surgem no ambiente aquático e os seus efeitos nos ecossistemas marinhos, os anti-inflamatórios são dos que mais surgem devido ao seu elevado consumo (11).

Sabe-se que estes têm a capacidade de afetar vários sistemas nos organismos marinhos, nomeadamente, aumentar a produção de radicais livre de oxigénio, o que

resulta muitas vezes em dano celular porque o organismo não tem capacidade de neutralizar os radicais. Isto também ocorre porque os anti-inflamatórios alteram a atividade das enzimas antioxidantes, nomeadamente da superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT), que têm um papel crucial na neutralização dos radicais livres nos organismos aquáticos (11).

Para além disto, também têm a capacidade de alterar a resposta imunológica nos organismos aquáticos, isto porque através do seu mecanismo de ação de inibir as enzimas cicloxigenases (COX), mais especificamente a COX-2, que é importante para a produção de prostaglandinas, que estão envolvidas na regulação da função imunológica, faz com que a capacidade das espécies aquáticas se defenderem contra agentes patogénicos fique diminuída (11).

Ainda no que diz respeito ao sistema imunitário, descobriu-se que os anti-inflamatórios tinham a capacidade de alterar a expressão de citocinas que são importantes para a comunicação das células imunológicas. Por exemplo, a exposição ao diclofenac tem sido associada com a supressão de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-1 $\beta$  e o fator de necrose tumoral alfa, enfraquecendo assim os mecanismos de defesa do hospedeiro (132).

Ademais, estudos demonstram que a exposição crónica a este tipo de medicamentos leva a alterações endócrinas, o que conseqüentemente interfere com os sistemas hormonais afetando a reprodução e o crescimento. Daqui resulta uma diminuição da fertilidade, desenvolvimento anormal da descendência, afetando a estrutura e as dinâmicas populacionais (11).

Para além disto, os anti-inflamatórios tem capacidade de bioacumulação pelo que também ocorre transferência trófica ao longo da cadeia alimentar aquática. Assim todas as conseqüências dos anti-inflamatórios vão tendo impactos mais significativos à medida que se caminha na cadeia alimentar (11).

Para além dos impactos a nível dos ecossistemas aquáticos, eles podem apresentar impactos noutras espécies. Um exemplo desse impacto ocorreu no sul da Ásia no início dos anos 1990. Três espécies endémicas de abutres ficaram ameaçadas de extinção por diminuição drástica do número destes animais devido à exposição ao diclofenac presente nas carcaças do gado de que se alimentavam. Este acontecimento fez com que o diclofenac fosse adicionado à lista de monitorização da Diretiva Quadro da Água da União Europeia (11,133).

Outra das classes responsável por vários fenômenos na biodiversidade aquática são as hormonas. A água superficial está contaminada com hormonas naturais como a estrona, o estradiol e o estriol e hormonas sintéticas como o 17-alfa-etinilestradiol. Os estrogénios são desreguladores endócrinos tendo uma influência negativa nos sistemas reprodutivo, nervoso e imunológico dos organismos (12,118).

Por exemplo, o peixe zebra quando é exposto ao estradiol fica infértil. Noutros peixes quando expostos ao 17-alfa-etinilestradiol ocorre a redução da produção de ovos e da fertilidade, afetando o sexo masculino e o desenvolvimento reprodutivo (12,13).

Os medicamentos classificados como desreguladores endócrinos também podem ter impacto ao nível das algas, ocorrendo uma diminuição da produção das mesmas, bem como de pigmentos fotossintéticos (12,134).

Também os organismos aquáticos têm a capacidade de bioacumular estrogénios porque como são muito lipofílicos conseguem facilmente atravessar as membranas, podendo afetar o ser humano através da cadeia alimentar (12).

Os antidepressivos são outra classe de medicamentos com vários efeitos reportados nos seres vivos aquáticos devido à exposição a água contaminada com estas substâncias (126).

Existem evidências que mostram que nos peixes ocorre um aumento do tempo predatório, bem como uma diminuição da atividade locomotora, redução no desempenho cardiovascular, atrasos na eclosão dos ovos, perturbações do ciclo circadiano, malformações craniofaciais e alterações da microbiota intestinal (126).

Nos caracóis, verificam-se mudanças comportamentais significativas, redução na produção de ovos, alterações na morfologia da casca, redução de peso e reações teciduais no hepatopâncreas (126).

Nos crustáceos, ocorre também redução do peso, diminuição da velocidade e da distância percorrida bem como da frequência cardíaca (126).

Em Portugal realizou-se um estudo que quantificou 26 compostos farmacêuticos ativos nos afluentes e efluentes de cinco ETAR na Beira Baixa e posteriormente avaliou-se o risco ambiental através do quociente de risco a quatro níveis tróficos representativos do ecossistema aquático, bactérias, algas, crustáceos e peixes (135).

A interpretação dos valores do quociente de risco baseou-se em diferentes níveis de risco considerando os que variam de 0,01 a 0,1 como baixo risco, de 0,1 a 1 como risco moderado e superior a 1 como risco elevado (135).

Nos efluentes, para as bactérias, não houve nenhum composto que apresentasse risco elevado, apenas o ibuprofeno e o diclofenac apresentaram risco moderado (135).

Para as algas, a eritromicina e a claritromicina apresentaram os valores mais elevados de quociente de risco com valores de respetivamente 4,5 e 2,2, enquanto que o sulfametoxazol, a sulfapiridina e o ibuprofeno apresentaram risco moderado (135).

Quanto aos crustáceos, apenas o paracetamol apresentou risco elevado com um quociente de 1,9. Para os peixes, todas as moléculas apresentaram quocientes inferiores a 1 (135).

Os resultados obtidos mostraram que a suscetibilidade com base na concentração dos fármacos nos efluentes da ETAR foi maior nas algas, seguindo-se as bactérias, os crustáceos e por fim os peixes (135).

No que diz respeito às águas a jusante das ETAR (meio receptor dos efluentes), a maioria dos fármacos apresentou quocientes inferiores a 0,01 evidenciando assim que nenhum risco pode estar associado à presença destes compostos nas águas a jusante. Apenas a eritromicina e a claritromicina apresentaram para as algas quociente de risco superior a 1 (135).

No entanto, alguns fármacos apresentaram quocientes de risco próximo de 1 para alguns níveis tróficos, nomeadamente sulfapiridina para as algas, paracetamol e sulfapiridina para os crustáceos e diclofenac nos peixes. Portanto a margem de segurança neste tipo de águas é estreita (135).

Temos de ter também em atenção que esta é uma avaliação que se refere à toxicidade para os fármacos a nível individual e que no ecossistema aquático estas moléculas estão presentes como uma mistura de várias classes, e podem ocorrer variações sazonais que devem ser consideradas na avaliação do efeito ecotoxicológico (135).

Em anexo encontram-se vários estudos laboratoriais que mostram o impacto dos fármacos mencionados em diferentes espécies aquáticas (Anexo 1).

## **6.2 Desenvolvimento de Resistência Microbiana**

A resistência microbiana refere-se a microrganismos que por meio de vários mecanismos, como mutação ou intercâmbio genético podem tornar-se resistentes a antimicrobianos como é o caso dos antibióticos (136).

Este processo tanto pode ocorrer nos microrganismos no corpo de hospedeiros humanos ou animais, mas também em contextos ambientais, onde a descarga de resíduos e a presença de antibióticos e de outros contaminantes reduz ou elimina as principais populações das bactérias alvo, possibilitando que as estirpes resistentes restantes sobrevivam e multipliquem-se. No meio ambiente, o material genético pode ser compartilhado entre bactérias sob pressão seletiva de antimicrobianos, disseminando características de resistência microbiana entre diferentes populações de bactérias (136).

As características da água, saneamento, higiene e contaminação por águas residuais desempenham um papel na propagação e transmissão ambiental de resistência antimicrobiana através de três formas principais, sendo a primeira a dispersão através da água, lama e estrume que resulta potencialmente na transmissão de agentes patogênicos causadores de doenças, aumentando a necessidade de tratamento com antibióticos (136).

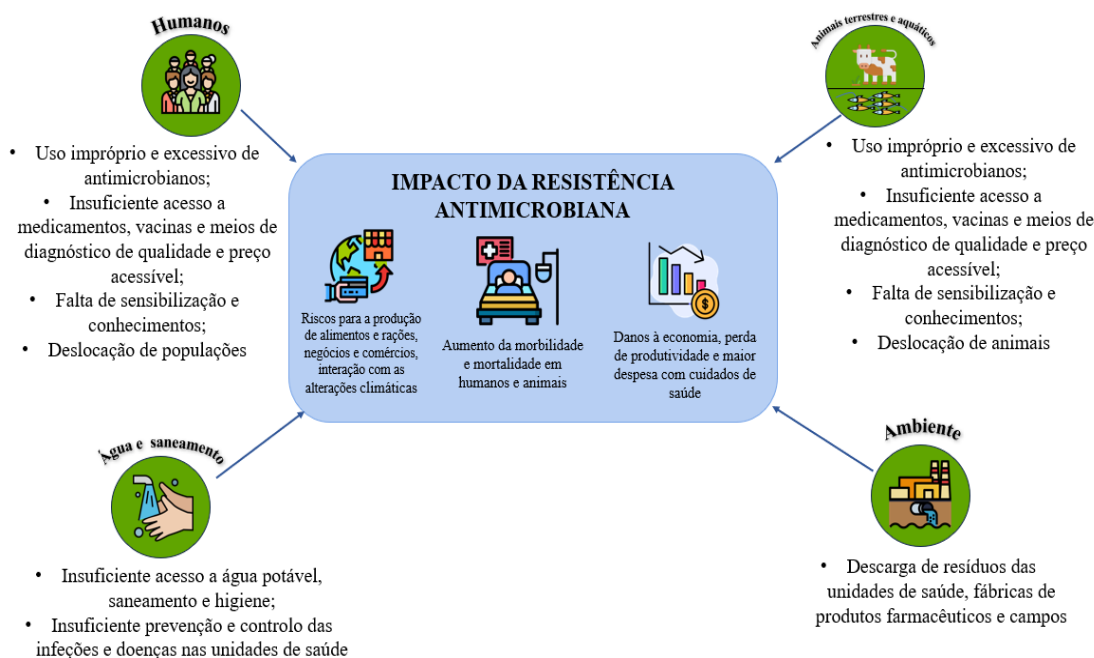
A segunda forma é a transmissão silenciosa de microrganismos resistentes de baixa patogenicidade, aquando da infecção de populações mais vulneráveis, tornando este efeito mais evidente. Exemplo disso é o facto de 14% da população mundial apresentar nas fezes *E. coli*, que produz beta-lactamases de largo espectro que oferecem resistência a antibióticos como a penicilina, cefalosporinas, e por vezes também a carbapenemos (136,137).

Por fim, também as excreções não só provenientes do uso em seres humanos e animais, como também da eliminação de antibióticos não utilizados ou fora de prazo, ou os efluentes industriais da produção de antibióticos podem favorecer a resistência, estabelecendo condições propícias à transferência ou aparecimento de novos genes de resistência (136).

Até 80% da dose administrada pode ser eliminada na forma original, metabolitos ou produtos de transformação dependendo da classe de antibiótico, da via de administração e do tratamento nas ETAR, os quais são frequentemente inadequados.

Da mesma forma, verificou-se que as concentrações de antibióticos na água a jusante de certas unidades de produção de antibióticos eram superiores aos níveis encontrados no sangue de doentes em tratamento (136,138).

Na figura 27 estão presentes alguns dos determinantes para a resistência antimicrobiana (139).



**Figura 27:** Determinantes da Resistência Antimicrobiana. Adaptado de IACG, 2019 (139)

Os hospitais são dos locais que mais contribuem para a resistência antibiótica havendo uma elevada prevalência de infeções nosocomiais por bactérias resistentes. Os microrganismos portadores de genes de resistência antibiótica podem espalhar-se de forma epidémica entre os doentes ou o gene pode ser transmitido por outros fundos genéticos por meio de transferência horizontal de genes. Para além disso, também os equipamentos hospitalares podem estar enriquecidos por microrganismos resistentes a antibióticos como por exemplo *E. coli* portadora de beta-lactamases de largo espetro ou enterococos resistentes à vancomicina (140).

A utilização de doses sub terapêuticas de antibióticos em animais de quinta e peixes, como forma de promover o crescimento, também apresenta riscos ambientais e à saúde no que diz respeito à resistência microbiana. Esta atividade faz com sejam introduzidos antibióticos no meio ambiente que não são facilmente decompostos. Também, os excrementos dos animais contribuem para a presença de metabolitos e

antibióticos ativos no meio ambiente, levando a preocupações com resíduos de antibióticos nos alimentos, proliferação de bactérias resistentes a antibióticos e contaminação dos ecossistemas aquáticos (141).

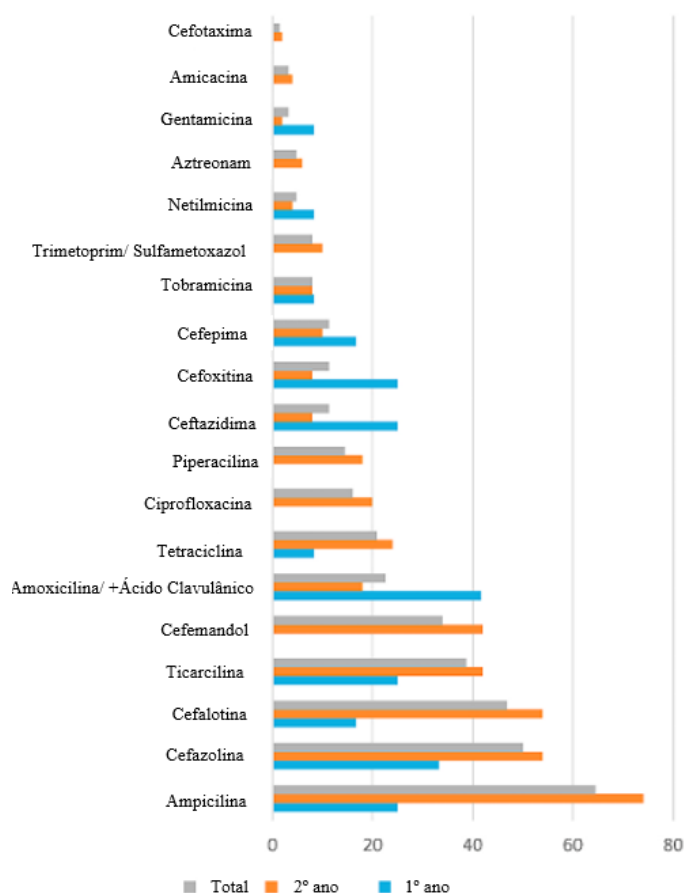
Vários estudos vêm sendo realizados na área da presença dos antibióticos nas águas bem como das resistências apresentadas.

Na Polónia, foi realizado um estudo nas águas do rio Białka com amostras colhidas em três locais: no Parque Nacional Tatra, na zona de lançamento de esgoto da estação de tratamento local, e cerca de três quilómetros a jusante (142).

Quatorze dos vinte e quatro antimicrobianos foram detetados nas águas e em diversas concentrações (142).

No que diz respeito à resistência aos antibióticos, para investigar o possível impacto de contaminantes antibióticos nas habilidades antimicrobianas das bactérias, realizaram-se testes de resistências, bem como a deteção de beta-lactamases de largo espectro e a presença de genes codificadores de ESBL para 62 estirpes de *E.coli* isoladas dos três locais examinados (142).

Como podemos ver na figura 28, no primeiro ano do estudo, a resistência à amoxicilina com ácido clavulânico foi detetada com maior frequência seguindo-se a cefazolina. No segundo ano, a resistência à ampicilina foi a mais frequente, seguindo-se a cefazolina e a cefalotina (142).



**Figura 28:** Percentagem (%) de estirpes de *E. coli* resistentes aos agentes antimicrobianos testados no 1º e 2º ano, bem como em ambos os anos do estudo. Adaptado de Lenart-Boroń, A et al 2020 (142)

A combinação dos resultados dos dois anos demonstrou que a resistência à ampicilina foi a mais frequente (64,5% das estirpes), seguindo-se a cefazolina (50% das estirpes) (142).

Cerca de 20,6% das estirpes deram positivo para produtoras de beta lactamases de largo espetro, enquanto que o gene determinante blaTEM, que é um dos genes de resistência codificadores de ESBL foi detetado em 23,8% das estirpes de *E.coli* (142).

A maior percentagem de estirpes de *E.coli* resistentes a antibióticos foi detetada nas proximidades da ETAR, indicando que o mau funcionamento da ETAR pode contribuir amplamente para a contaminação da água do rio a jusante, tendo também um impacto ambiental e económico significativo (142).

Outro estudo realizado em Itália, teve com objetivo avaliar a diversidade bacteriana e o nível de base de resistência a antibióticos em dois ecossistemas de água doce com baixo impacto antrópico, o rio Variola e o rio Tibre, através de três campanhas de amostragem (143).

A carga bacteriana global foi mais elevada no rio Tibre do que no rio Variola, o que é consistente com os baixos níveis de condutividade observados no rio Variola, uma vez que a alta condutividade na água está associada a uma alta concentração de iões o que pode ser vantajoso para o crescimento bacteriano. Também, o rio Tibre foi o local onde se verificou resistência a todos os antibióticos estudados (143).

A triagem de dois genes de resistências, num total de cento e dezoito bactérias isoladas nos dois rios mostrou que o gene blaTEM, que confere resistência aos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, era dominante e estava presente em 58% dos isolamentos (143).

Assim, as observações sugerem a presença de bactérias resistentes, mesmo em ambientes não antropogénicos, e esta resistência pode propagar-se do ambiente para os seres humanos ou animais (143).

A crescente ameaça das resistências antimicrobianas põe em risco a saúde pública global causando anualmente 700.000 mortes por infeções bacterianas resistentes a múltiplos fármacos, sendo que as projeções sugerem 10 milhões de mortes até 2050 (141).

Existem várias medidas que podem ser implementadas de forma a prevenir a resistências aos antibióticos e proteger as pessoas. A implementação da lavagem das mãos e uma higiene saudável é muito importante, para a prevenção de doenças, pois estamos regularmente expostos a muitos germes(144) .

Também é necessário aprender a forma correta de utilização dos antibióticos, tomar o antibiótico certo, na dose certa e durante o período de tempo certo, nunca partilhando antibióticos ou utilizando os que restaram de outras pessoas (144).

Preparar os alimentos com segurança também é um passo muito importante pois estes podem estar contaminados com bactérias. O Centro de Controlo e Prevenção de Doenças recomenda quatro passos para preparar os alimentos com segurança, limpar, separar, cozinhar e refrigerar (144).

No que diz respeito aos profissionais de saúde, estes também têm um papel importante no que diz respeito ao cuidado com a prescrição antibiótica, devendo

manter-se atualizados sobre as práticas e doses recomendadas. Também têm uma tarefa importante na educação dos doentes devendo informá-los sobre a resistência antibiótica e os perigos da utilização incorreta dos antibióticos (144).

No que diz respeito à redução das descargas ambientais de antibióticos, no setor agrícola é necessário otimizar a utilização dos antibióticos, mantendo os animais saudáveis e se possível recorrendo a outras alternativas terapêuticas (145).

Quanto ao tratamento de águas residuais domésticas, hospitalares e industriais, é necessário introduzir estações de tratamento de águas nos países em desenvolvimento, bem como melhorar as técnicas de remoção de compostos visto que as ETAR representam um ponto crítico no controlo da disseminação global da resistência antibiótica (145).

Em locais como hospitais e indústrias farmacêuticas, que são pontos que promovem descargas de elevadas concentrações de antibióticos nas águas, estratégias de pré-tratamento das águas antes de entrarem nas ETAR têm sido implementadas em várias regiões e têm apresentado bons resultados (145).

Com o desenvolvimento limitado de novos antibióticos, torna-se importante reconsiderar e explorar estratégias alternativas de tratamento para lidar com a crescente resistência aos antibióticos (141).

### **6.3 Potencial impacto na Saúde Humana**

Os recursos hídricos são importantes pois ao servirem como uma fonte de água potável, agrícola e industrial, contribuem para o desenvolvimento das diversas regiões (146).

A água contaminada e a falta de saneamento estão associadas à transmissão de doenças como a cólera, a diarreia, a disenteria, a hepatite A, a febre tifoide e a poliomielite. Os serviços de água e saneamento inexistentes, inadequados ou geridos de forma incorreta expõem os indivíduos a riscos de saúde evitáveis (147).

A gestão inadequada das águas residuais urbanas, industriais e agrícolas significa que a água potável de centenas de milhões de pessoas está perigosamente contaminada ou quimicamente poluída (147).

A contaminação da água, causada por atividades naturais e antropogênicas expõe as pessoas a uma variedade de contaminantes, como é o caso dos resíduos de fármacos, e agentes patogênicos nocivos o que representa uma ameaça para a saúde pública a nível mundial (146,148).

A exposição a resíduos farmacêuticos por meio de água potável, é uma exposição não intencional e involuntária por períodos de tempo potencialmente longos (45).

A União Europeia dispõe de vários estatutos destinados a proteger a saúde humana contra potenciais efeitos adversos dos poluentes na água, no entanto, nenhum destes regulamentos contem de forma detalhada orientações para avaliar especificamente os riscos dos fármacos para a saúde humana, o que faz com que existam pouco estudos, sendo estes também limitados quanto às substâncias estudadas ou padrões de exposição (146).

Presume-se que os perigos à saúde humana associados a situações de exposição normais que envolvam fármacos individuais sejam restritos e específicos de cada local. Contudo, os seres humanos podem ser submetidos a uma variedade de substâncias ativas por meio de diversas formas de exposição, comportamentos e níveis que podem mudar consideravelmente ao longo do tempo e do espaço. Assim os responsáveis locais e regionais pela água podem enfrentar a dúvida se a saúde humana está adequadamente resguardada (146).

Duarte et al. realizou uma investigação no rio Vecht, que é um rio transfronteiriço entre a Alemanha e os Países Baixos, para avaliar os possíveis riscos para a saúde humana devido à exposição a 11 fármacos presentes no rio, pelas vias de ingestão acidental de água do rio durante a natação recreativa, consumo de água potável derivada do rio Vecht e consumo de peixes capturados no rio. Também com a natação considerou-se a absorção dérmica de fármacos (149).

O quociente de risco (QR) para cada fármaco individualmente variou de  $10^{-9}$  a 2,5. A doxiciclina foi a que apresentou maior QR para todos os cenários de exposição (149).

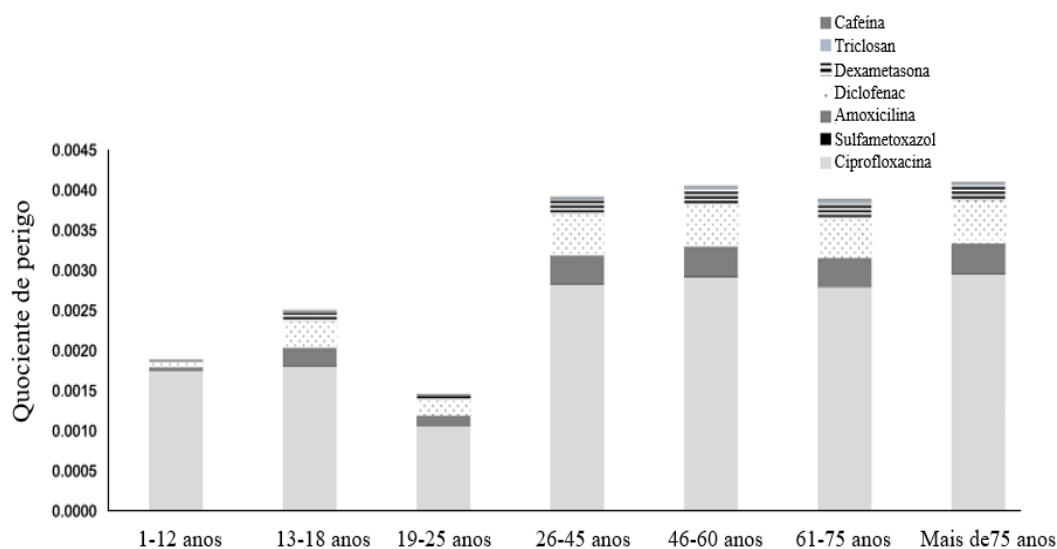
Com a exceção da doxiciclina, nenhum dos fármacos avaliados apresentou um QR superior ao limiar de risco (QR =1), mesmo em condições extremas de exposição, pelo que de forma geral, os riscos para a saúde humana decorrentes da toxicidade direta

associada à exposição ao longo da vida a fármacos no rio Vecht foram inferiores aos limites seguros (149).

A única exceção verificou-se nos segmentos a jusante do ponto de emissão de uma ETAR, onde a exposição à doxiciclina representou um risco apreciável para indivíduos que consumiam diariamente 229 g de peixe contaminado capturado nesses locais (149).

Também o risco cumulativo das misturas de fármacos não excedeu os limites de segurança em condições normais. No entanto a exposição diária a longo prazo a locais muito contaminados no rio é desencorajada devido aos riscos potenciais para a saúde particularmente pelo consumo de peixe (149).

Outro estudo realizado na Malásia, na região Putrajaya, analisou a presença de nove fármacos na água potável e também realizou uma avaliação dos potenciais riscos para a saúde humana, especificamente destinada às concentrações de fármacos na ingestão de água potável para adultos e crianças. Para tal utiliza o QR, quanto maior o valor, maior o nível de preocupação com a saúde humana (150).



**Figura 29:** Quociente de risco para os potenciais riscos à saúde humana por exposição a fármacos na água potável para vários grupos etários da região de Putrajaya (Malásia). Adaptado de Praveena,S et al. (150)

Como podemos ver na figura 29, os valores do QR para todos os grupos etários variaram de  $8,76 \times 10^{-7}$  a  $3,0 \times 10^{-3}$  evidenciando um baixo risco potencial para todas as faixas etárias (150).

No entanto, com o aumento do consumo de medicamentos nos mais idosos, tecnologias inadequadas de tratamento nas ETAR para remover os fármacos, é provável que a ocorrência na água potável aumente (150).

Também é preciso estarmos cientes de que a exposição a resíduos farmacêuticos não ocorre exclusivamente via água contaminada, pode ocorrer via alimentar através do consumo de grãos, plantas, peixe e carne contaminados, pelo que uma avaliação do risco pra ser mais real deverá abranger os outros riscos associados (150).

Por fim, um estudo realizado na China, avaliou os dados de exposição disponíveis para 20 fármacos em águas superficiais das cinco principais bacias hidrográficas chinesas (as bacias do rio Yangtze, Haihe, Pearl, Songliao e Amarelo) e realizou uma avaliação do risco para a saúde humana pelas vias de consumo de peixe e ingestão de água (151).

Os QR via ingestão de água contaminada variaram de 0 a 17,2. A estrona, estriol e 17-alfa-etinilestradiol são os fármacos com maiores riscos para a saúde em todas as quatro faixas etárias estudadas, sendo este risco verificado em quatro das cinco bacias hidrográficas estudadas (151).

Os riscos de exposição mais elevados verificaram-se principalmente no norte da China isto porque é a principal área produtora de grandes animais e porque os estrogénios são excretados via humana e animal e entram no ambiente através de águas com pouco ou nenhum tratamento (151).

À exceção dos estrogénios e da sulfapiridina, de forma geral os valores do QR, causado pela ingestão de água e peixe para todas as faixas etárias, foram muito baixos sugerindo riscos insignificantes para o ser humano (151).

Assim temos de estar cientes de que esta é uma área onde existem várias lacunas de pesquisa e que com o envelhecimento populacional que traz consigo um aumento do consumo de medicamentos, bem como a remoção limitada de produtos farmacêuticos nas ETAR vamos ter um aumento dos resíduos farmacêuticos nas águas pelo que a avaliação do risco a longo prazo dos medicamentos para a saúde humana deverá ser o foco das futuras investigações (151).

## **7. Redução da Pegada Hídrica Cinzenta**

### **7.1 Tecnologias para Remoção de Resíduos Farmacêuticos**

A eficiência de remoção de resíduos farmacêuticos das águas residuais depende de vários fatores, como a composição química do produto farmacêutico, por exemplo o tamanho da molécula, a estrutura química da substância ativa e dos excipientes. Também o processo específico aplicado no tratamento das águas residuais influencia a eficiência de remoção, bem como a concentração inicial das substâncias no afluente. Por exemplo, afluentes hospitalares têm concentrações mais elevadas de fármacos pelo que a sua remoção pode ser mais difícil (45).

Igualmente, alguns fármacos podem ter taxas de remoção elevadas, mas os seus metabolitos ou produtos de transformação serem recalcitrantes. Exemplo disso é a metformina que apresenta taxas de remoção que rondam os 98%, enquanto o seu metabolito, a guanilureia, é persistente e bioativo, e menos eficientemente removido durante o tratamento (45).

Nos últimos anos tem ocorrido um aumento do número de estratégias para remoção de fármacos das águas residuais.

Para ter uma compreensão clara das várias técnicas utilizadas no tratamento das águas contaminadas com fármacos, estes podem ser divididos em quatro categorias, nomeadamente, processos de tratamento biológico, tratamentos avançados, processos avançados de oxidação e tecnologias híbridas (14).

#### **7.1.1. Tratamentos Biológicos**

Os tratamentos biológicos têm sido tradicionalmente empregues no tratamento de águas residuais farmacêuticas. Estes podem ser subdivididos em processos aeróbios e anaeróbios (14).

Nos processos aeróbios temos o processo por lamas ativadas, tratamento aeróbio mais comum e eficiente para várias categorias de águas residuais farmacêuticas. Esta é uma técnica de baixo custo, onde uma comunidade de microrganismos é utilizada para degradar a matéria orgânica presente na água residual (14).

A água residual é misturada com a lama ativada, que corresponde à biomassa microbiana, num tanque de arejamento, onde é fornecido oxigênio para estimular a atividade dos microrganismos (14,152).

Após a degradação da matéria orgânica, a mistura é transferida para um tanque de decantação, separando as águas residuais e a lama das águas tratadas. Parte da lama retorna para o tanque de arejamento para manter uma população microbiana ativa (152).

Alguns fármacos podem ser removidos nesta etapa devido às suas propriedades hidrofóbicas, as quais permitem a sua adsorção à matéria orgânica da lama. Alguns fármacos também podem ser metabolizados pelos microrganismos convertendo-se em compostos menos ativos ou mais biodegradáveis (152).

Outro dos processos aeróbios são os biorreatores de membrana. Nesta técnica ocorre a decomposição da matéria orgânica por microrganismos, seguida de uma micro ou ultrafiltração por membrana, a qual separa o efluente tratado dos sólidos e microrganismos. A remoção de fármacos ocorre através da biodegradação e também através da retenção física pelas membranas, onde algumas moléculas, especialmente se estiverem ligadas à matéria orgânica vão ficar retidas (153).

O desempenho de um biorreator de membrana é influenciado por vários fatores como, o tempo de retenção hidráulica, que corresponde ao tempo médio de retenção de uma fase líquida. À medida que este tempo diminui, a incrustação da membrana aumenta, o que aumenta os custos de manutenção. Outros fatores é o tempo de retenção da lama, a temperatura e o pH. A temperatura afeta a solubilidade e a biodegradação dos fármacos, motivo pelo qual é aconselhável operar à temperatura ambiente. Fármacos como naproxeno e ibuprofeno podem ser removidas a esta temperatura (153).

Esta técnica apresenta como vantagens a maior concentração de microrganismos do que na técnica de lamas ativadas, o que aumenta a eficiência de remoção. Outra das vantagens é a maior separação de sólidos suspensos na membrana e a menor produção de lamas (153) .

Quanto aos processos anaeróbios, estes utilizam microrganismos em ambientes sem oxigênio para degradar os compostos orgânicos presentes em águas residuais, incluindo alguns fármacos, em metano e dióxido de carbono (14).

Existem diversos tipos de reatores que podem ser utilizados na técnica anaeróbia, como os reatores de tanque de agitação contínua, reatores de leito fluidizado, reatores híbridos anaeróbicos que combinam os reatores de crescimento fixo (como

leito fixo ou filtro anaeróbio) com os reatores de crescimento em suspensão dos microrganismos, entre outros (14).

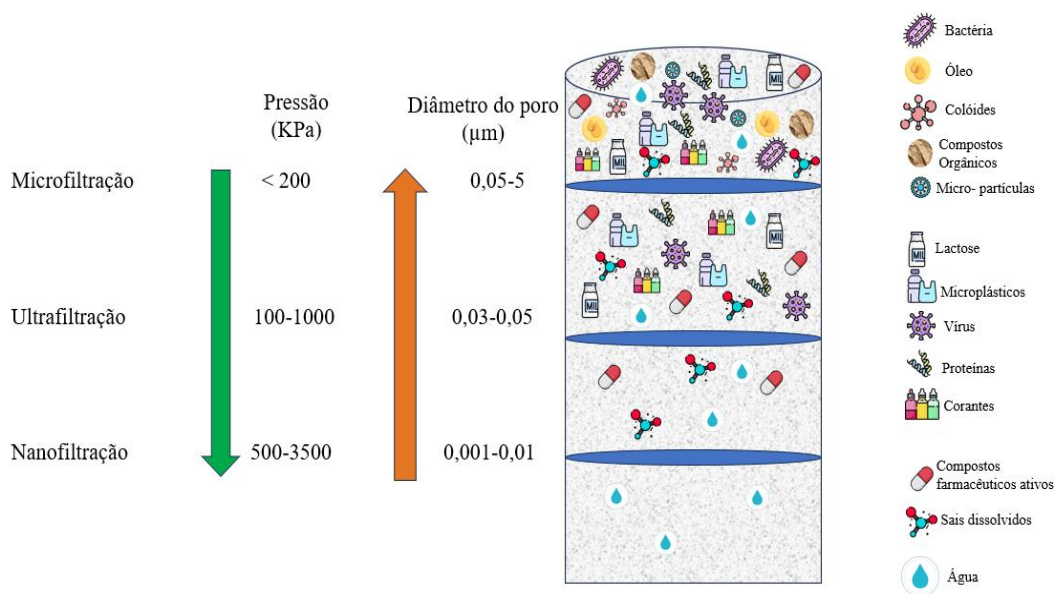
O tratamento anaeróbio em comparação com o aeróbio tem capacidade de lidar com águas residuais com concentrações mais elevadas de matéria orgânica, com menores gastos de energia e custos de operação menores (14).

### 7.1.2. Tratamentos Avançados

As técnicas de tratamento avançado de águas residuais farmacêuticas podem ser utilizadas no tratamento primário ou processos de pré-tratamento para acelerar a eficiência de remoção de poluentes pelo tratamento secundário (14).

Começando pelas tecnologias de membrana, as membranas atuam como uma barreira física que limita a passagem de determinadas moléculas. Sabe-se que o tamanho do poro da membrana influencia a eficiência de remoção dos produtos, sendo que existem diversos tamanhos dos poros e que a pressão é a força motriz que impulsiona a água através das membranas semipermeáveis (154).

A figura 30 mostra as propriedades das membranas porosas em relação à pressão usada, diâmetro dos poros e materiais retidos (154).



**Figura 30:** Propriedades das membranas porosas. Adaptado de Arminini Neto, A et al., 2024 (154)

As membranas de nanofiltração são as mais vantajosas pois rejeitam eficientemente os fármacos devido ao seu tamanho reduzido dos poros, no entanto, são pouco utilizadas em comparação com as membranas de micro e ultrafiltração, pois são mais caras e têm maiores custos de limpeza (154).

Assim sendo, técnicas de modificação de membranas têm sido utilizadas através da incorporação de nano materiais na superfície da membrana, de forma a reduzir os custos e melhorar a eficiência de remoção de materiais (154).

Para além do tamanho da molécula, dois outros mecanismos podem ser responsáveis pela remoção dos poluentes utilizando membranas, como é o caso da repulsão eletrostática e as interações hidrofóbicas. Nestes casos, a carga e a hidrofobicidade do contaminante vão influenciar a capacidade de remoção dos contaminantes por técnicas de membrana (154).

As técnicas de membrana têm-se destacado pelas suas vantagens, nomeadamente, baixo consumo de energia, menor consumo de produtos químicos e consequentemente menor probabilidade de formação de subprodutos tóxicos e alta capacidade de remoção (154).

Continuando nas técnicas de tratamento avançado temos a adsorção utilizando carvão ativado, que pode utilizar carvão ativado em pó, o qual é adicionado no processo de tratamento e removido por decantação ou filtração ou através de carvão ativado granulado depositado em colunas fixas de filtração (14).

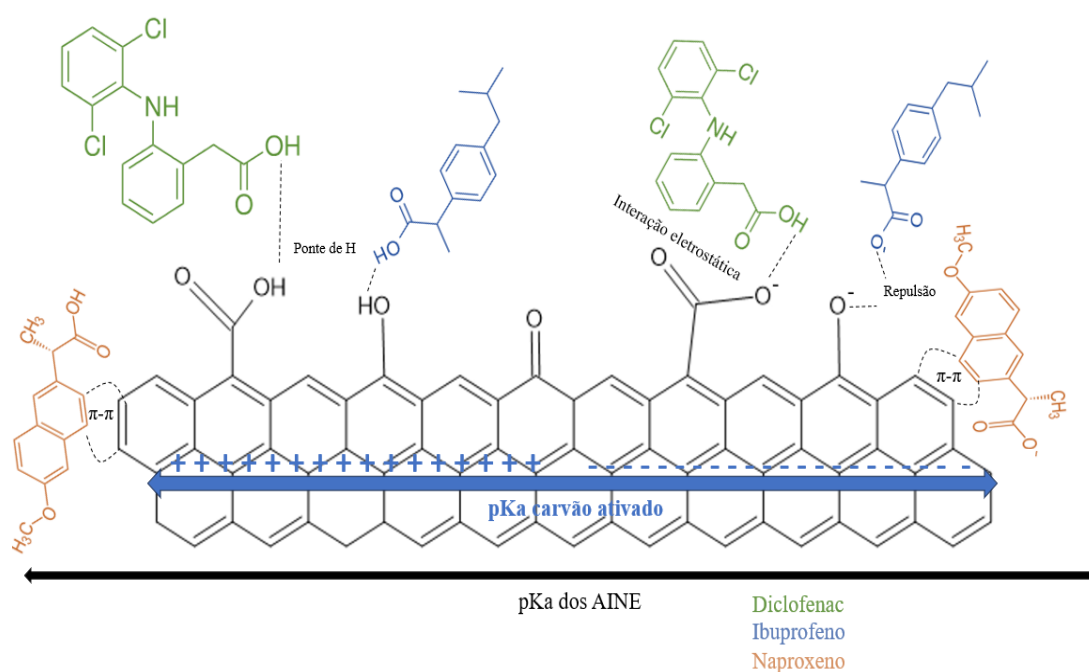
A adsorção é um método simples que satisfaz a remoção de vários contaminantes, onde os contaminantes são capturados da água pelo carvão ativado (material adsorvente) por meio de mecanismos físico-químicos (155).

A técnica de adsorção pode ser descrita em quatro etapas. A primeira corresponde ao transporte na solução, seguindo-se a difusão através da camada limite que envolve as partículas adsorventes, depois ocorre a difusão intrapartícula através dos poros do carvão ativado e por fim a interação dos grupos funcionais até que o equilíbrio seja alcançado (155).

Na superfície do carvão ativado, existem duas maneiras pelas quais o contaminante é adsorvido, adsorção química e adsorção física. A adsorção física envolve a ligação à superfície do adsorvente por forças fracas como é o caso das forças de Van der Waals, formando uma multicamada; a adsorção química é realizada através de ligações covalentes, coordenação e atração de iões opostos. A adsorção química é

um processo mais lento e que só permite a formação de uma única camada à superfície do carvão ativado (155).

Para sabermos se estamos perante uma adsorção química ou física temos de ter em conta parâmetros como a área de superfície e o tamanho dos poros do carvão ativado, bem como a natureza do contaminante e a sua concentração inicial, temperatura, tempo de contacto, a competição entre vários solutos e o pH, sendo que este último influencia a distribuição das espécies, nomeadamente a fração molecular e iónica do fármaco, bem como a carga na superfície do carvão ativado, como podemos ver exemplificado na figura 31 (155).



**Figura 31:** Interações entre os AINE e o carvão ativado. Adaptado de Sandoval-González et al. 2022 (155)

Esta técnica é adequada para remoção de compostos orgânicos e inorgânicos devido à elevada área de superfície e à combinação de uma estrutura de poros bem desenvolvida e propriedades de superfície (14,155).

Ainda nas técnicas avançadas, a coagulação/floculação consiste em duas técnicas, nas quais há a tendência das partículas coloidais formarem grandes flocos por destabilização e conseqüentemente, a sedimentação desses blocos (156).

Tradicionalmente utilizam-se sais de ferro ou alumínio como coagulantes, permitindo assim a neutralização de cargas e formação dos flocos, no entanto, percebeu-se que esta técnica de coagulação recorrendo a sais metálicos não apresentava bons resultados na remoção de fármacos e que gerava lamas muito tóxicas (156–158).

No entanto, outras pesquisas mostraram que ao utilizar-se substâncias naturais oriundas de animais e plantas como coagulantes, obtém-se melhor desempenho numa ampla faixa de pH, não alterando o pH da água. Exemplo disso é o estudo de Olivera et al. que examinou o potencial da utilização de *Moringa oleífera* como coagulante para a extração do diclofenac e da oxitetraciclina de águas residuais. Os resultados mostram o alto potencial destes biomateriais na remoção de fármacos de águas residuais. As percentagens de remoção foram de 88% para diclofenac e 50% para a oxitetraciclina (156,159).

Esta tecnologia de coagulação com coagulantes naturais leva à produção de lamas menos tóxicas, sendo por isso um processo mais sustentável. No entanto, o facto da maioria dos coagulantes naturais ser extraído das plantas, o fornecimento desses coagulantes pode ser afetado pela produção sazonal (156).

Outra das técnicas de tratamento avançado é a destilação por membrana, processo térmico utilizado numa fase de pré-tratamento das águas residuais farmacêuticas para concentrar os sólidos dissolvidos. A diferença de temperatura entre os dois lados da membrana cria um gradiente de pressão de vapor que permite a evaporação da água contaminada e posterior condensação deixando para trás os fármacos e outros resíduos. Para a realização desta técnica é necessário ter uma membrana robusta de forma a contornar problemas de incrustação e redução da permeabilidade da membrana (160).

A utilização desta técnica em águas residuais farmacêuticas ainda é muito limitada, sendo que os estudos existentes têm sido realizados em misturas sintéticas de água com antibióticos (160).

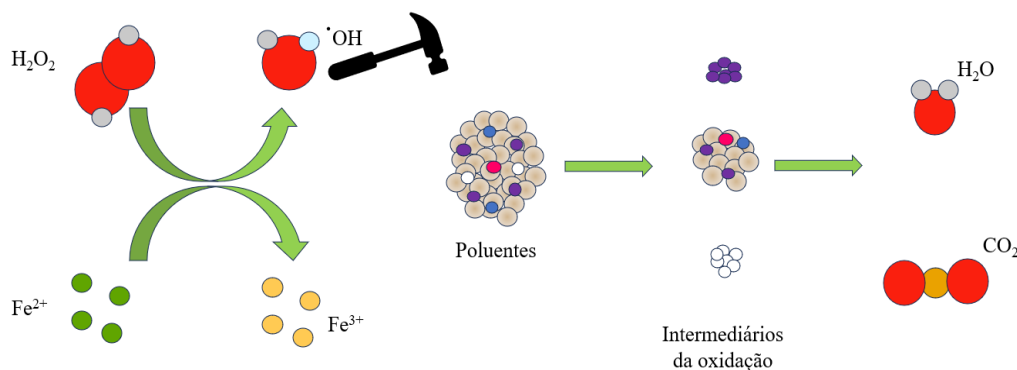
Os processos avançados de oxidação têm um papel importante devido à baixa biodegradabilidade de muitos fármacos, ou seja, devido às suas propriedades recalcitrantes. Deste modo, os métodos avançados de oxidação realizados em fase

aquosa por intermédio de espécies reativas possibilitam a destruição destes contaminantes alvo (14). Neste grupo há a considerar a oxidação com ozono, reagente de Fenton, fotocatalise e degradação eletroquímica.

A ozonização utiliza o ozono, o qual é um potente agente oxidante, que em meio aquoso se decompõe para formar radicais hidroxilo, que são agentes oxidantes mais fortes que o próprio ozono. Os radicais hidroxilo reagem de forma não seletiva com os fármacos, o que pode ser uma vantagem para os fármacos difíceis de degradar por reação direta como ozono (161).

Estudos demonstram que a adição de peróxido de hidrogénio aumenta a decomposição de ozono promovendo a formação dos radicais hidroxilo. Além disto, a oxidação não seletiva por radicais muito reativos, aumenta as taxas de reação o que reduz os tempos de tratamento das águas (14,161).

Passando para a oxidação de *Fenton*, esta utiliza uma solução de peróxido de hidrogénio em presença de iões ferro como catalisador de forma a gerar radicais hidroxilo que têm uma elevada capacidade de degradação (figura 32). Esta reação é especialmente eficaz na remoção de fármacos complexos e persistentes como os antibióticos (162), hormonas (163) ou analgésicos (164,165).



**Figura 32:** Oxidação de Fenton. Adaptado de Waterman Engineers Australia (166)

A eficiência do processo de *Fenton* depende de vários parâmetros operacionais como o pH, este tem de ser ácido (2,8-3,5), de forma a estabilizar o  $Fe^{2+}$  e aumentar a formação de radicais hidroxilo; valores mais elevados de pH levam à precipitação de ferro sobre a forma de hidróxido de ferro reduzindo a disponibilidade de catalisador (165).

A quantidade de peróxido de hidrogénio e ferro também têm papéis críticos, visto que o excesso de oxidante pode levar à eliminação de radicais hidroxilo e se o catalisador não for suficiente, isso limita a cinética da reação (165).

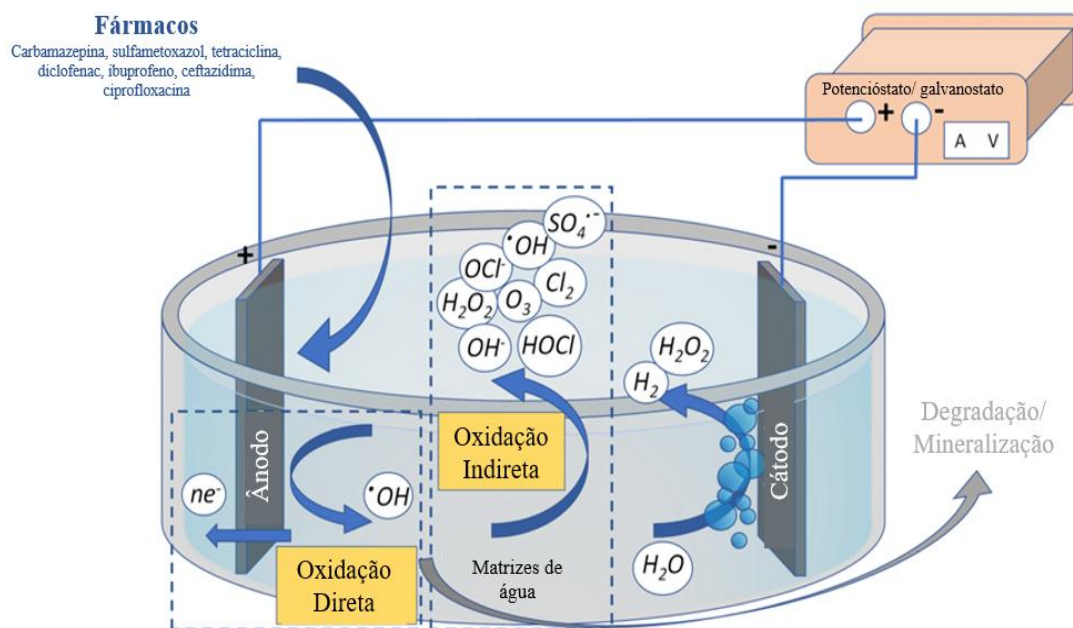
A temperatura é outro fator que influencia a formação de radicais, sendo que temperaturas mais altas geralmente aumentam a eficiência da reação (165).

Uma das variações do processo de *Fenton* é a utilização da radiação ultravioleta, de forma a aumentar ainda mais a produção de radicais hidroxilo e melhorar a eficiência geral do processo de degradação (165).

A fotocatalise é outro dos processos oxidativos avançados que utiliza um catalisador ativado por radiação levando à formação de radicais livres. Podem ser utilizados diversos catalisadores desde dióxido de titânio ( $\text{TiO}_2$ ), óxido de zinco ( $\text{ZnO}$ ), sulfeto de zinco ( $\text{ZnS}$ ), óxido férrico ( $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ), silício ( $\text{Si}$ ), óxido de estanho ( $\text{SnO}_2$ ) e sulfeto de cádmio ( $\text{CdS}$ ). Um dos catalisadores mais estudados é o dióxido de titânio ( $\text{TiO}_2$ ) devido à sua estabilidade química, baixo custo e elevada atividade fotocatalítica (14).

Passando para a oxidação/degradação eletroquímica, esta baseia-se na produção *in situ* de radicais hidroxilo, que é capaz de reagir de forma não seletiva com a maioria dos contaminantes orgânicos via hidroxilação ou desidrogenação até à sua mineralização total (14).

A oxidação eletroquímica dos fármacos pode ocorrer de forma direta na superfície do eletrodo anódico da célula eletroquímica ou de forma indireta a partir de radicais livres produzidos a partir da oxidação da água realizada na superfície do ânodo como podemos ver na figura 33 (167).

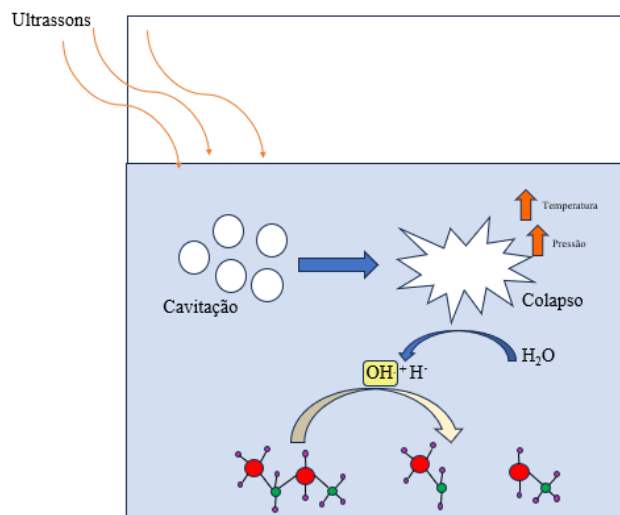


**Figura 33:** Processo de oxidação eletroquímica direta e indireta. Adaptado de Bampos, G; Petala, A e Frontistis, Z 2021 (167)

Os processos de oxidação eletroquímica são tecnologias muito eficientes e de fácil operação, que podem ser conjugados com outras técnicas de oxidação, tratamentos biológicos ou outras tecnologias físico-químicas (167).

No que diz respeito à irradiação por ultrassons esta é uma técnica mais recente aplicada ao tratamento de águas residuais. Esta consiste na aplicação de ondas sonoras de elevada frequência que produzem cavitação, ou seja, criam-se bolhas de ar no interior da água devido a alterações rápidas de pressão causadas pelos ultrassons. Posteriormente estas bolhas crescem e colapsam libertando calor e pressões locais muito elevadas, que promovem a formação de diversos radicais que são então responsáveis pela degradação de vários fármacos (14,168).

Na figura 34 podemos ver esquematizado a reação de irradiação por ultrassons(168).



**Figura 34:** Esquematização da irradiação por ultrassons. Adaptado de Wen, H et al, 2024 (168)

Nos métodos de oxidação avançados temos a oxidação por ar húmido, que é um processo termoquímico, em que a temperaturas (200 – 320 °C) e pressões (2-20 MPa) elevadas, se formam radicais hidroxilo e outras espécies reativas capazes de degradar compostos orgânicos dissolvidos na água. Esta é uma técnica que pode recorrer à utilização de catalisadores como o cobre ( $\text{Cu}^{2+}$ ) e o cério ( $\text{Ce}^{3+}$ ) de forma a poder ser realizada a temperaturas mais baixas, aumentar as taxas de reação, encurtando assim o tempo de reação (14,169).

Abordando por fim as tecnologias híbridas, estas consistem na junção de uma ou mais técnicas de tratamento convencionais ou avançadas para a eliminação total de contaminantes farmacêuticos. A procura por tecnologias híbridas decorre do facto de que nenhuma tecnologia de tratamento isolada ser capaz de eliminar todos os compostos (14).

## 7.2 Desenvolvimento e Implementação de Medicamentos Sustentáveis

O fabrico de medicamentos envolve a extração e o transporte de matérias-primas, a produção de produtos acabados, a embalagem, a distribuição e por último a eliminação de medicamentos e resíduos. Cada fase gera emissões de gases com efeito

de estufa bem como outros resíduos que impactam a poluição do ar, do solo e da água havendo assim a necessidade de desenvolvimento e implementação de medicamentos sustentáveis (170).

A introdução da IA na fase inicial de desenvolvimento de um fármaco, tem permitido uma automatização na descoberta de medicamentos, permitindo aumentar a velocidade e a eficiência no planejamento da síntese, bem como da previsão das propriedades físico-químicas, farmacodinâmicas e farmacocinéticas, levando assim a uma redução do número de animais utilizados em ensaios e conseqüentemente uma redução da carga ambiental (171).

Também, a crescente preocupação em relação aos efeitos ambientais da indústria farmacêutica tem incentivado a implementação de métodos mais sustentáveis no desenvolvimento e produção de medicamentos. Neste contexto destaca-se a Química Verde (*Green Chemistry*), uma área da ciência que pretende diminuir ou eliminar o uso e produção de substâncias nocivas desde as etapas iniciais de investigação de novos medicamentos(172).

Como podemos ver na figura 35, a Química Verde assenta em 12 pilares que possibilitam não apenas minimizar os riscos ambientais ligados à presença de resíduos farmacêuticos na água, como também auxiliar na redução da pegada hídrica cinzenta (172).

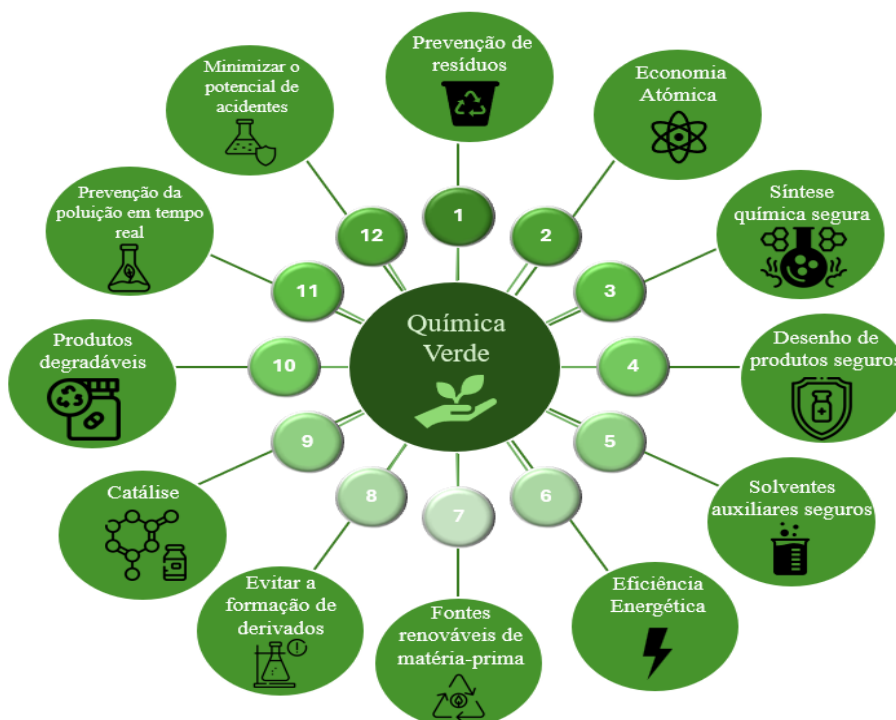
O primeiro princípio refere-se à prevenção do desperdício, em que a síntese química tem de ser projetada para evitar o desperdício e reduzir a produção de resíduos. O segundo princípio é a maximização da economia atômica, onde a síntese deve ser projetada de forma a que o produto inicial contenha a maior percentagem do material inicial. O terceiro princípio é sobre projetar a síntese química menos perigosa, utilizando e gerando substâncias com pouca ou nenhuma toxicidade para os humanos e para o meio ambiente (172).

O quarto princípio é projetar produtos químicos mais seguros que sejam totalmente eficazes, mas com pouca ou nenhuma toxicidade. O quinto princípio é a utilização de solventes e condições de reação mais seguras, evitando a utilização de agentes de separação ou outros químicos auxiliares e se necessário utilizar os mais seguros. O sexto princípio aborda o aumento da eficiência energética, apelando a que as reações químicas sempre que possível sejam realizadas à temperatura e pressão ambiente. O sétimo princípio aborda a utilização de matérias primas renováveis, como

por exemplo, produtos agrícolas ou outros bio-resíduos em vez de fontes de matérias primas esgotáveis como é o caso dos combustíveis fósseis (172).

O oitavo princípio apela a que se evite a utilização de derivados químicos enquanto que o nono princípio incentiva à utilização de catalisadores em vez de reagentes estequiométricos. Os catalisadores são muito eficazes em pequenas quantidades e podem realizar uma única reação várias vezes, enquanto que os reagentes estequiométricos são utilizados em excesso e só podem reagir apenas uma vez (172).

O décimo princípio apela à projeção de produtos químicos que se degradem de forma a que não se acumulem no meio ambiente. O décimo primeiro princípio incentiva a uma prevenção da poluição em tempo real, através do controlo e monitorização durante o processo de forma a reduzir a formação de subprodutos nocivos. Por fim o décimo segundo princípio apela à minimização do risco de acidentes (172).



**Figura 35:** Os doze princípios da química verde. Adaptado de Mishra M. et al, 2021 (172)

A principal limitação à aplicação da Química Verde é que a matéria prima verde não é facilmente acessível. No entanto, várias indústrias farmacêuticas conseguiram aplicar com sucesso os princípios da Química Verde para produzir medicamentos. Exemplo disso é a produção de atorvastatina e sinvastatina recorrendo à catálise

enzimática, o que proporcionou um aumento do rendimento da produção, sendo um processo mais económico e com menor produção de resíduos (172).

A embalagem e o transporte também são duas etapas importantes para reduzir o impacto ambiental dos medicamentos. O desenvolvimento de embalagens verdes deve ser equilibrado com critérios rigorosos em relação às boas práticas de fabrico, rastreabilidade do material e proteção do produto. A embalagem também deve ser feita a pensar no doente, para maximizar a adesão do utilizador, o que por si só reduz o desperdício farmacêutico (173).

As embalagens ecológicas têm como objetivo ser leves e compactas para otimizar a eficiência no armazenamento e na logística. Devem ser robustas estruturalmente para diminuir a necessidade de materiais de transporte adicionais, como caixas de papelão. Além disso, se as etapas de embalagem primária e secundária forem combinadas com os medicamentos num único processo e num único local, isto aumentará a eficiência da cadeia de fornecimento e diminuirá ainda mais o desperdício no transporte (173).

A melhoria do material de embalagem é essencial e existe um interesse crescente na utilização de novos materiais biodegradáveis, plásticos recicláveis e materiais provenientes de fontes renováveis. Os resíduos plásticos representam um grande risco ambiental e têm sido realizados esforços para diminuir esse problema. Por exemplo, verifica-se uma maior utilização de PET (politereftalato de etileno), o plástico mais reciclável que pode ser empregue em frascos, tampas, ampolas, e seringas de líquidos de medicamentos (173).

Os blisters são das embalagens farmacêuticas mais amplamente utilizadas e que tradicionalmente são feitos de materiais compostos difíceis de reciclar (173).

No entanto, algumas empresas têm vindo a testar novas possibilidades. Por exemplo, em 2019, o grupo Wasdell fabricou a primeira embalagem blister plástica do mundo e que é biodegradável quando exposta à água ou aterro sanitário. Estes blisters são 100% estáveis na prateleira, mas são 96% biodegradáveis quando colocados num ambiente aeróbico ou anaeróbico, águas residuais ou águas marinhas. Isto graças à presença de um aditivo que permite que os microrganismos quando entram em contacto com o blister, produzam ácidos que consomem o plástico, convertendo-o em metano, dióxido de carbono, biomassa e água num menor tempo do que para os outros plásticos (173,174).

Também a implementação de sistemas de classificação ambiental de produtos farmacêuticos vem sendo feita em vários países. Na Suécia o Conselho do Condado de Estocolmo possui uma classificação ambiental de produtos farmacêuticos determinada com base na persistência, potencial de bioacumulação e toxicidade do fármaco. Os gestores podem utilizar esta classificação para adquirir medicamentos com menor impacto ambiental(175).

O surgimento de uma procura por produtos mais sustentáveis também motivará as indústrias a desenvolver e produzir novos medicamentos de forma mais ecológica. Também os médicos podem utilizar estes dados aquando da escolha do medicamento mais adequado para cada pessoa (175).

Existem várias barreiras que impedem a implementação de produtos farmacêuticos mais sustentáveis, como é o caso dos grandes investimentos necessários e dos requisitos regulatórios rigorosos. Por exemplo, durante o processo de fabrico, para se implementar etapas mais ecológicas é necessário submeter pedidos de alteração do processo de fabrico, que são demorados, têm custos elevados e necessitam de submissão de novos estudos. Assim a aplicação de mudanças verdes num medicamento para uso humano é vista como uma despesa adicional e não como um investimento (176).

Também os efeitos ambientais dos medicamentos podem não ser levados em conta por clínicos ao prescrever, por farmacêuticos ao dispensar e por enfermeiros ao administrar, no entanto, a crise climática torna vital que todos reflitam sobre as consequências das suas ações, incluindo a maneira como ensinam cuidados de saúde. Avaliar os prós e contras na prescrição de um dado tratamento farmacológico deve englobar os possíveis impactos ecológicos (170).

Neste sentido, medidas como uma melhor seleção dos medicamentos e das práticas mais adequadas de prescrição são uma mais valia. Por exemplo, prescrever novos medicamentos em quantidade reduzidas para minimizar os desperdícios de medicamentos que podem não ser bem tolerados pelo doente ou revelaram-se ineficazes, ou também optar por tratamentos de longa duração como dispositivos intrauterinos ou implantes de libertação prolongada, ou formulações orais em vez de parentéricas, mostrou levar a uma redução do impacto ambiental. Também a seleção de medicamentos que tenham taxas de excreção mais baixas ou que sejam biodegradáveis leva a um menor prejuízo para o ambiente (170).

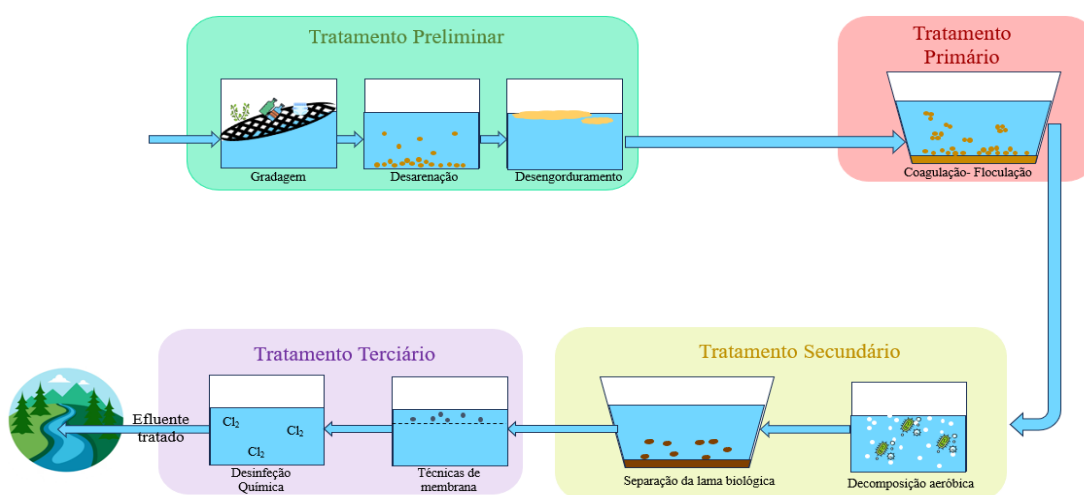
Os medicamentos não sujeitos a receita médica são os que apresentam maiores impactos a nível ambiental, mais especificamente, os analgésicos e AINE, sendo regularmente publicitados de forma a aumentar as vendas, o que vai contra o uso responsável, pelo que a restrição de publicidade de produtos farmacêuticos, especialmente destas classes mais problemáticas foi apontada como uma estratégia para reduzir os resíduos farmacêuticos no meio ambiente (177).

Para além disto deve haver mais investimento nesta área, não só para o desenvolvimento de medicamentos mais sustentáveis, como também para investigar mais sobre a persistência de fármacos no ambiente, bem como intervenções ao nível político que obriguem à comunicação de dados sobre o impacto ambiental dos produtos farmacêuticos, e que também incentivem o desenvolvimento e implementação de produtos farmacêuticos ecológicos (170).

### 7.3 Avanços Tecnológicos no Tratamento de Águas Residuais

As ETAR têm uma função muito importante na preservação da saúde pública e dos ecossistemas, ao processar as águas residuais urbanas antes de serem reintroduzidas no meio hídrico recetor (178).

Convencionalmente numa ETAR o tratamento de águas residuais consiste numa sequência de 4 fases de tratamento, o tratamento preliminar, o primário, o secundário e o terciário como podemos ver na figura 36 (179).



**Figura 36:** Diagrama do tratamento de águas residuais numa estação de tratamento. Adaptado de Moreira, C. 2014 (180)

Começando pelo tratamento preliminar, este é um processo físico onde as águas são sujeitas a gradagem (tamisação ou peneiração) de forma a remover materiais flutuantes como por exemplo galhos, folhas, garrafas, entre outros (179).

Seguidamente no tratamento preliminar ocorrer a desarenação para remoção de materiais inorgânicos pesados com a areia, cinzas entre outros. A remoção da areia é muito importante pois esta causa desgaste nas bombas e equipamento. Por fim na fase preliminar procede-se ao desengorduramento para remoção de vários materiais gordurosos e oleosos como ceras, sabões, gorduras e óleos (179).

Passando ao tratamento primário, este permite essencialmente a remoção de matéria inorgânica de pequena dimensão que não foi removida na fase preliminar e matéria orgânica sedimentável de grande dimensão (179).

O tratamento primário incorpora processos físico-químicos onde são utilizadas as técnicas de coagulação-floculação e sedimentação (179).

A coagulação-floculação permite destabilizar as partículas coloidais, facilitando a sua aglomeração. Nesta fase do processo podem ser utilizados agentes químicos para promover a coagulação garantindo a obtenção de flocos de matéria poluente de maiores dimensões. Esta técnica permite que 60-80% das partículas suspensas sejam facilmente removidas. Posteriormente a sedimentação permite a deposição dos sólidos suspensos da água através da força da gravidade permitindo de seguida a separação do líquido das partículas sólidas através da decantação (179).

Abordando agora o tratamento secundário, este também é conhecido como tratamento biológico das águas residuais, onde diversos tipos de microrganismos como bactérias, algas, fungos ou protozoários podem ser utilizados na decomposição da matéria orgânica (179).

Esta etapa tanto pode ocorrer por via aeróbia, que simula o processo natural de decomposição, sendo que o oxigénio é obtido por arejamento mecânico ou por insuflação de ar, ou por via anaeróbia, na ausência de oxigénio (179).

Posteriormente a água segue para um decantador secundário, onde os resíduos biológicos se depositam no fundo permitindo a separação da água tratada. Parte da lama resultante é recolhida e enviada para tratamento específico enquanto que a outra parte é devolvida novamente para tratar as águas residuais (179).

Por fim quanto ao tratamento terciário este pode ser empregue com a finalidade de remover sólidos suspensos totais, sólidos totais dissolvidos e matéria orgânica e

inorgânica presente. Os tratamentos terciários são muito diversificados e podem incluir diversas técnicas como técnicas avançadas de oxidação, técnicas de separação de membrana, técnicas eletroquímicas entre outras (179).

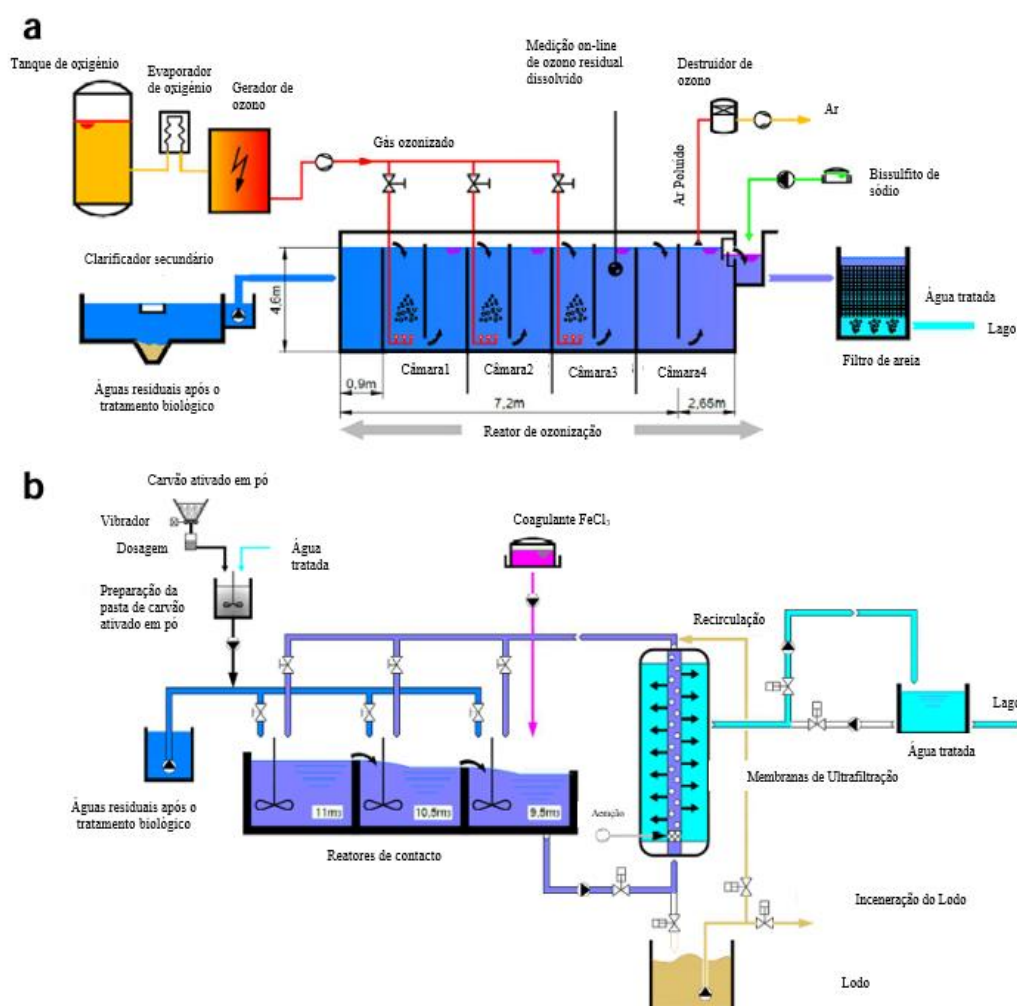
As ETAR foram originalmente desenvolvidas para remover matéria orgânica, nutrientes e microrganismos das águas residuais urbanas, pelo que, estes sistemas tradicionais de tratamento não foram inicialmente desenhados para remover micropoluentes emergentes, como é o caso dos fármacos, que possuem características físico-químicas complexas e com grande persistência (178).

Portanto, para contornar esta situação, várias ETAR têm vindo a incorporar tecnologias mais avançadas, como as que abordámos anteriormente na primeira parte desta secção como é caso dos biorreatores de membrana, adsorção com carvão ativado ou processo de oxidação que têm demonstrado ser mais eficazes na remoção de compostos farmacêuticos nas águas residuais (181).

Em Portugal as tecnologias avançadas de tratamento das águas residuais são pouco utilizadas devido aos elevados custos. No entanto, é necessário a sua aplicação quando perante águas residuais em zonas sensíveis, definidas no Decreto-Lei n.º 152/97 (182) e com alterações introduzidas pelo Decreto-Lei n.º 77/2021(183), o qual prevê a utilização de outras técnicas de tratamento das águas para além do previsto no artigo 5º(183).

Existem diversos exemplos de projetos da aplicação destas técnicas inovadoras em ETAR e indústria farmacêutica para remoção dos resíduos de medicamentos.

Na Suíça, testou-se durante mais de um ano na ETAR de Lausanne, dois tratamentos avançados, a oxidação por ozono seguida de filtração em areia e a adsorção de carvão ativado em pó seguida de ultrafiltração ou filtração em areia. Na figura 37 podemos ver a instalação destas técnicas na ETAR (184).



**Figura 37:** a) Instalação de ozonização b) Instalação de carvão ativado em pó com separação por ultrafiltração. Adaptado de Margot, J et al. 2013 (184)

Várias substâncias como produtos farmacêuticos, desreguladores endócrinos e metabolitos foram medidos regularmente em diferentes fases do tratamento. Ambas as técnicas melhoraram significativamente a qualidade do efluente, sendo que a adsorção com carvão ativado seguida e ultrafiltração foi a que teve um melhor desempenho (184).

Esta técnica apesar de ter custos anuais associados, foi considerada a opção mais adequada em águas recetoras sensíveis, como recursos de água potável, ou águas recreativas, permitindo uma melhor remoção dos poluentes sem formar subprodutos tóxicos (184).

Em Portugal, um dos projetos com maior relevância na área do tratamento de águas contaminadas por fármacos, foi o projeto LIFE Impetus, cujo o objetivo era

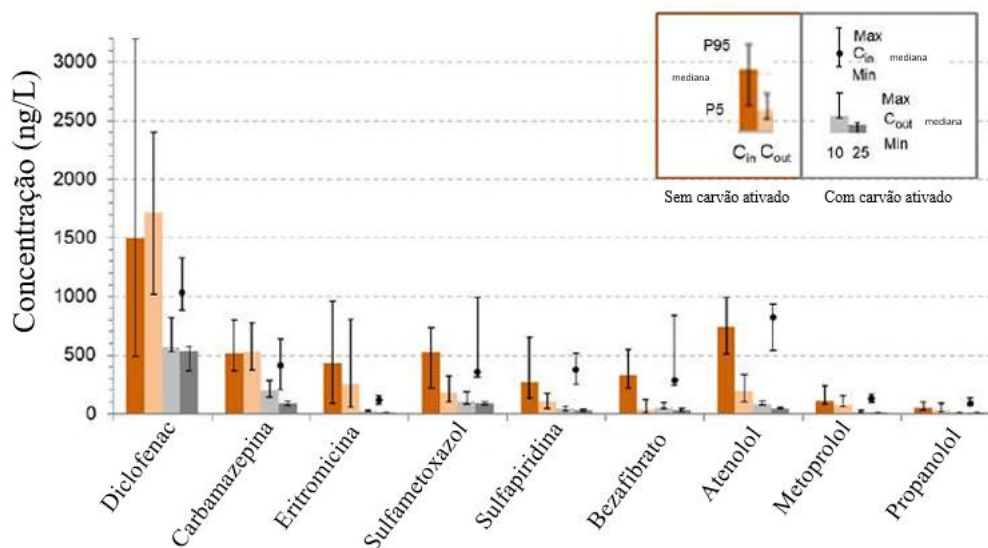
melhorar o controlo de resíduos farmacêuticos nas ETAR utilizando soluções de baixo custo e com menor consumo energético (185).

Assim, este projeto implementou e avaliou duas técnicas inovadoras como estratégias operacionais para melhorar o tratamento biológico na remoção de fármacos, nomeadamente a adição de carvão ativado em pó ao reator biológico (185).

Para monitorizar estas técnicas foram realizados vários testes na ETAR de Beirolas e na ETAR de Faro Noroeste. Para além da determinação do teor de vários fármacos e hormonas presentes nas águas residuais foram também analisadas 150 amostras de amêijoas no Algarve, visto ser um bioindicador adequado de biodisponibilidade de fármacos em ambientes aquáticos (185,186).

Na figura 38 observamos as concentrações de fármacos no afluente (laranja escuro) e no efluente (laranja claro) da ETAR de Faro Noroeste durante o período da investigação sem a adição do carvão ativado (185,186).

Para além disso também percebemos que a adição do carvão ativado em pó na concentração de 10 mg/L e de 25 mg/L (barra cinza claro e barra cinza escuro respetivamente) permitiu uma redução significativa das concentrações de diversos fármacos, mesmo dos recalcitrantes, como a carbamazepina e o diclofenac (185,186).



**Figura 38:** Concentrações de fármacos em afluentes (C<sub>in</sub>) e efluentes (C<sub>out</sub>) da ETAR Faro Noroeste sem adição de carvão ativado e os ensaios utilizando carvão ativado. Adaptado de Campinas, M et al. 2022 (186)

Estes resultados, incluindo uma análise de custo-benefício, demonstraram um controlo mais eficiente dos fármacos no tratamento convencional de águas residuais,

com pouco investimento adicional, consumo de energia ou emissões indiretas de gases com efeitos de estufa (185).

Estes resultados têm um elevado potencial de replicabilidade, visto o tratamento por lamas ativadas ser o processo mais comum em ETAR urbanas em Portugal e no mundo (185).

No que diz respeito à indústria farmacêutica, empresas como a Roche já implementam na sua área de produção, pontos de análise onde se recolhem amostras das águas de todas as fases de produção individual, as quais são analisadas de forma a determinar a sua composição, biodegradabilidade e toxicidade (187).

As águas residuais de produção da Roche só conseguem uma autorização interna de descarga da água residual industrial se passarem nos testes. Caso contrário, precisam ser pré tratadas até serem aprovadas no teste, ou se isso não for viável, são então descartadas por queima através de um incinerador de resíduos especiais (187).

Esta análise das águas residuais em todas as etapas de produção consta no dicionário de produção pelo que no caso de externalização de uma produção para operações de fabrico contratadas por terceiros, as águas residuais também serão pré-tratadas de forma adequada (187).

Para que ocorra a remoção dos fármacos, podem ser utilizadas técnicas de adsorção em carvão ativado, ou utilizadas técnicas de radiação ultravioleta ou técnicas de oxidação avançada.

Para além da aplicação destas tecnologias, a Roche estabelece metas ambientais sendo estes fatores importantes para redução da pegada hídrica cinzenta da indústria farmacêutica (187).

Assim, embora já existam várias ETAR e indústrias farmacêuticas que já implementam algumas das tecnologias avançadas para remoção dos resíduos farmacêuticos, muitas outras ainda não implementaram medidas adequadas, mostrando assim uma necessidade de maior uniformização, investimento e compromisso ambiental no setor (188).

## **7.4 Educação e Consciencialização dos Consumidores**

Como já vimos em capítulos anteriores, as pessoas tendem a eliminar os medicamentos não utilizados ou fora do prazo no lixo comum ou na sanita, o que conduz a impactos a nível ambiental e direta ou indiretamente na saúde humana, pelo que é urgente a formação dos profissionais de saúde e dos cidadãos (utentes)(189).

Os sistemas de coleta seletiva contribuem para prevenir fugas ambientais geradas pela libertação de medicamentos não usados ou fora de prazo nos esgotos ou nos resíduos sólidos domésticos que são enviados para os aterros (189).

Existem vários sistemas de coleta e devolução em vigor nos países da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE), que visam recuperar e gerenciar os resíduos farmacêuticos. Estes podem diferir em diversos aspetos, como os tipos de resíduos farmacêuticos abrangidos, financiamento, métodos de recolha, legislação e eficiência da recuperação (189).

Os sistemas de recolhas nas farmácias são os mais usuais. Em alguns países como é caso dos Estados Unidos está disponível eventos de coleta num único dia ou envelopes de devolução (189).

Quanto ao financiamento, alguns programas dependem apenas de recursos do governo, enquanto que outros são sustentados por doações da indústria farmacêutica ou de farmácias que oferecem apoio (189).

Em alguns países, como os Países Baixos, os regimes de retoma de medicamentos são implementados de forma voluntária pelas farmácias e indústria farmacêutica, impulsionados pelos seus compromissos de responsabilidade social corporativa (189).

Noutros países, como é o caso da Austrália, a recolha dos medicamentos é financiada e organizada pelos governos (189).

Em Portugal, a estratégia adotada para gerenciar os medicamentos fora do prazo e não utilizados é a princípio da responsabilidade alargada do produtor (EPR), a qual tem como pressuposto que os custos da gestão de resíduos resultantes da produção e eliminação de um determinado produto devem ser suportados pelo respetivo produtor. Tal princípio é uma concretização do princípio do poluidor-pagador na área da gestão de resíduos (190). Ao obrigar as empresas farmacêuticas a coletar e destruir os produtos

farmacêuticos indesejados, a EPR transfere o peso económico e organizacional da coleta e eliminação de medicamentos do governo para a indústria farmacêutica (189).

Em 1999 criou-se em Portugal a Valormed, Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos, que é uma sociedade sem fins lucrativos que surgiu da colaboração entre associações mais representativas das empresas da indústria farmacêutica, distribuidores farmacêuticos e farmácias comunitárias, à qual está atribuída a responsabilidade da gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso e de prazo de origem doméstica (191).

A Valormed disponibiliza aos cidadãos portugueses nas farmácias comunitárias e nos pontos de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica, um sistema cómodo e seguro para deixarem as embalagens vazias, e medicamentos fora de uso e de prazo que têm nas suas casas (15).

Nos contentores da Valormed podem ser depositados não apenas os medicamentos que as pessoas já não utilizam e os que estão fora de prazo, mas também os materiais usados no acondicionamento e embalagem dos produtos como cartonagens vazias, folhetos informativos, frascos, blisters, ampolas, bisnagas, entre outros. De igual modo, também devem ser entregues os acessórios utilizados para facilitar a sua administração como colheres, seringas doseadoras e conta gotas (192).

Materiais corto-perfurantes com agulhas ou seringas, bem como termómetros e aparelhos eléctricos, materiais de penso e cirúrgicos, não devem ser depositados nos contentores da Valormed (192).

Seguidamente, os contentores cheios são recolhidos pelos distribuidores de medicamentos para as suas instalações e posteriormente para um centro de triagem onde os resíduos são separados e classificados, para finalmente serem entregues a gestores de resíduos autorizados que ficam responsáveis pelo seu tratamento. O vidro, plástico, papel e cartão são reciclados, enquanto que os restos de medicamentos são incinerados de forma segura com valorização energética (15).

No entanto, a sensibilização limitada dos consumidores sobre as vias de eliminação adequadas e os regimes de recolha de medicamentos enfraquece o seu impacto nas práticas de eliminação em vários países (189).

As campanhas informativas podem aumentar a consciencialização e a taxa de uso dos sistemas de recolha. Ao se criarem estas campanhas, é importante ter em conta aspetos como o público alvo, para adaptar o formato e os meios de comunicação da

campanha. Os idosos constituem o grupo etário com taxas mais elevadas de prescrição e também provavelmente são o grupo com maiores taxas de acumulação de medicamentos não usados e fora de prazo (189).

Um exemplo de campanha é a *#Medsdisposal* que é uma campanha de sensibilização sobre como eliminar adequadamente os medicamentos não utilizados ou fora de prazo na Europa, reunindo num único local informações sobre os atuais sistemas de eliminação em países europeus (193).

Em Portugal, a Valormed elabora várias campanhas de sensibilização nas diversas vias de comunicação ao longo do ano para alertar os cidadãos das práticas corretas de eliminação de medicamentos (194).

Para além disso, também alerta os mais novos através do projeto Escolas de Valor, onde são disponibilizados diversos materiais pedagógicos para serem incluídos nas atividades das crianças do primeiro ciclo para preparar assim a geração do futuro para a preservação ambiental (194).

O farmacêutico apresenta um importante papel como educador das pessoas sobre as práticas adequadas de eliminação de medicamentos, visto que a falta de consciencialização sobre os programas de devolução de medicamentos oferece aos farmacêuticos a oportunidade de informar a si mesmos e ao público em geral sobre as práticas de eliminação corretas (195).

No entanto, para tal, é necessário que os farmacêuticos e outros profissionais de saúde tenham os devidos conhecimentos sobre as práticas corretas de eliminação de medicamentos, pelo que iniciativas de educação nesta área podem beneficiar não só os utentes como também os clínicos e farmacêuticos (195).

Ao intensificar e aperfeiçoar a educação sobre as práticas de eliminação de medicamentos, otimizando os programas de devolução já existentes e implementando novos, é possível diminuir consideravelmente as práticas inadequadas de eliminação de medicamentos. A diminuição das práticas inadequadas de descarte, por sua vez resultará na redução da presença de medicamentos nas águas e assim na diminuição da pegada hídrica cinzenta (195).

Também, diferentes métodos podem resultar numa maior sensibilização e alteração de comportamento, como por diretrizes específicas de eliminação presentes na embalagem dos medicamentos ou no folheto informativo, incentivos como desafios

para devolver os medicamentos às farmácias e rotulagem sustentável dos produtos para orientar as decisões dos consumidores(189) .

## 7.5 Colaboração e Iniciativas Internacionais

A diminuição da pegada hídrica cinzenta não se fundamenta apenas em tecnologias ou medidas isoladas, mas necessita de colaborações internacionais, compromissos abrangentes e harmonização regulatória entre governos, indústrias e sociedade (16).

Neste sentido diversas iniciativas têm surgido de forma a mitigar os impactos ambientais dos medicamentos (16).

O Pacto Ecológico Europeu, criado pela Comissão Europeia em 2019 engloba diversas iniciativas estratégicas cujo o principal objetivo é alcançar a neutralidade climática na União Europeia em 2050. Apesar de não se tratar exclusivamente de poluição causada por fármacos, este pacto estabelece diretrizes e objetivos ambientais que influenciam diretamente a gestão de resíduos farmacêuticos (196).

Como podemos ver na figura 39, para além da neutralidade climática o Pacto Ecológico apresenta outros objetivos como a economia circular, ou seja, um novo modelo económico em que os produtos são reutilizados, repensados e reciclados, reduzindo os resíduos e conservando os recursos, o que se aplica à área farmacêutica com a minimização do desperdício de medicamentos e dos seus resíduos no meio ambiente (176,196).



Figura 39: Objetivos do Pacto Europeu. Adaptado de Conselho Europeu 2025 (196)

Também tem como objetivo promover indústrias mais limpas, sustentáveis e eficientes do ponto de vista energético, promover um ambiente mais saudável através de planos para restaurar a natureza e trabalhar rumo à poluição zero, a fim de assegurar um ambiente saudável para as gerações futuras, promover práticas agrícolas mais ecológicas para proteger o ambiente e por fim justiça e equidade climáticas a fim de ajudar as pessoas mais afetadas pela transição e não deixar ninguém para trás (196).

Outra das iniciativas é a *Pharmaceutical Supply Chain Initiative* (PSCI) que é um grupo de empresas farmacêuticas e de saúde que possuem a mesma visão de implementar e incentivar práticas responsáveis para melhorar de forma contínua, os resultados sociais, de saúde, segurança, bem como tornarem as cadeias de abastecimento ambientalmente mais sustentáveis (197).

Os princípios do PSCI afirmam que quaisquer resíduos, águas residuais ou emissões com potencial de impactar adversamente a saúde humana ou ambiental devem ser gerenciados, controlados e tratados adequadamente, antes de serem libertados no meio ambiente (197).

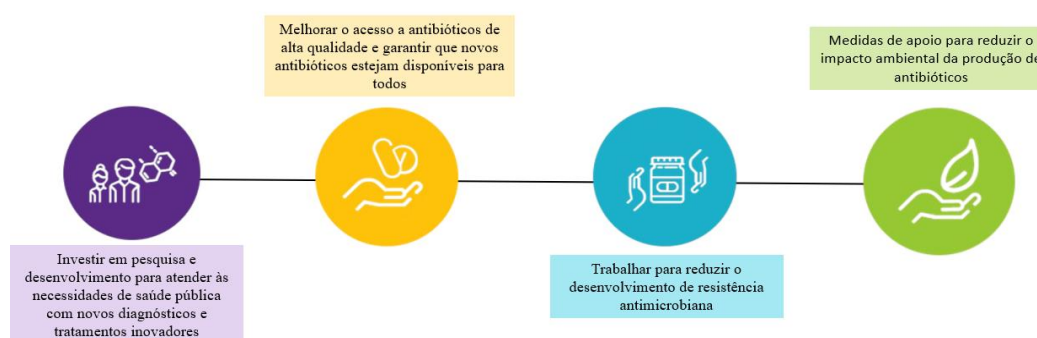
Para tal, a PSCI assegura a monitorização de resíduos farmacêuticos em efluentes de águas residuais através de uma estratégia baseada no risco, visando garantir que as concentrações de resíduos farmacêuticos em águas superficiais não ultrapassem as respetivas concentrações sem efeito previsível (PNEC). Os valores de PNEC são definidos de forma a salvaguardar os organismos aquáticos nas águas superficiais, bem como os seres humanos ou a vida selvagem que utiliza as águas superficiais contaminadas com resíduos farmacêuticos (197).

De forma a promover uma gestão de efluentes das águas residuais, a PSCI desenvolveu várias ferramentas que podem ser aplicadas em toda a cadeia de abastecimento, como diversos recursos e webinars disponíveis no seu site, para impulsionar boas práticas de gestão de substâncias ativas em locais de fabrico e para minimizar o impacto dos fármacos no ambiente (197).

Também possuem uma ferramenta de cálculo que permite que as instalações de fabrico calculem as suas descargas de efluente de águas residuais, com base em diversos parâmetros específicos e compara as concentrações estimadas nas águas superficiais com os objetivos de descarga previstos, de forma a não ultrapassar as concentrações sem efeito (197).

Adicionalmente, a *AMR Industry Alliance* é uma coligação global composta por diversas empresas farmacêuticas que tem como objetivo combater a resistência antimicrobiana, que é um dos principais desafios da saúde pública da atualidade. Uma das suas prioridades é a redução de descargas de antibióticos no ambiente, promovendo práticas de fabrico responsáveis (198).

Para tal, atuam em quatro áreas diferentes, como ilustrado na figura 40 (198)



**Figura 40:** Áreas de atuação da AMR Industry Alliance. Adaptado de AMR Industry Alliance (198)

Também possuem um documento sobre o Padrão de Fabrico de Antibióticos que visa minimizar o risco de desenvolvimento de resistência a antibióticos e ecotoxicidade aquática no meio ambiente resultante do fabrico de antibióticos. Este documento fornece orientações aos fabricantes de antibióticos de forma a garantir que estes são produzidos de forma responsável, ajudando a minimizar o risco de resistência antimicrobiana no meio ambiente (199).

Fora estas iniciativas, a ONU desempenha um papel importante, com mais de 30 das suas organizações a levarem a cabo projetos que visam melhorar a qualidade da água, fortalecer as políticas ambientais e incentivar a redução de contaminantes de interesse emergente, incluindo resíduos farmacêuticos, como é o caso da ONU Água e do PNUMA (46,200).

Assim a ONU fornece uma base para a implementação de medidas que contribuem indiretamente para a mitigação da pegada hídrica cinzenta a nível mundial (200).

## **Conclusão e Perspetivas Futuras**

A presença de fármacos no meio aquático é uma realidade crescente e preocupante decorrente do consumo de medicamentos de uso humano ou veterinário, da sua eliminação incorreta por parte dos utentes ou da eliminação dos efluentes não tratados da indústria farmacêutica. Este problema agrava-se porque muitas destas moléculas são recalcitrantes e persistentes e porque as tecnologias convencionais utilizadas na ETAR não foram dimensionadas para eliminar este tipo de contaminantes.

Embora a contaminação dos recursos hídricos seja uma realidade, o seu verdadeiro impacto não é conhecido porque há falta de trabalhos dirigidos para a quantificação da pegada hídrica cinzenta, quer do setor farmacêutico, quer do efluente urbano e veterinário.

Cada etapa do ciclo de vida do medicamento contribui para a pegada hídrica cinzenta, embora a utilização dos medicamentos e a sua eliminação sejam as de maior contribuição.

Os antibióticos e as hormonas são as classes terapêuticas de maior impacto nos ecossistemas devido à promoção da resistência microbiana e da desregulação endócrinas nos organismos aquáticos.

A redução da pegada hídrica cinzenta requer a atuação de vários intervenientes, quer políticos ou governamentais, regulamentares, tecnológico e dos vários sectores intervenientes do ciclo de vida do medicamento.

A nível regulamentar é importante a existência de legislação mais específica e exigente no que diz respeito aos contaminantes de interesse emergente, incluindo assim obrigações de monitorização e valores limite de descarga.

A nível tecnológico é necessário proceder-se à modernização das ETAR, com recurso a sistemas de tratamento mais eficazes na remoção dos resíduos farmacêuticos das águas, como os tratamentos biológicos ou as técnicas avançadas.

A nível social é conhecido o papel do farmacêutico comunitário na educação da população relativamente ao uso racional do medicamento, bem como na sua sensibilização para a entrega dos medicamentos não utilizados ou fora do prazo na farmácia comunitária.

A indústria farmacêutica deve adotar os princípios da química verde, de forma a reduzir a contaminação da água, bem como a quantidade de água utilizada porque, a segurança hídrica e a saúde pública estão cada vez mais interligadas, e a valorização da água como um recurso vulnerável requer um esforço conjunto e consciente.

Deste modo, a redução da pegada hídrica cinzenta dos medicamentos depende de uma atuação conjunta entre a inovação tecnológica, para implementação de técnicas mais sofisticadas nas ETAR, uma regulamentação ambiental mais direcionada para este tipo de contaminantes, a adoção de práticas amigas do ambiente pela indústria farmacêutica, uma consciencialização ativa dos consumidores, a qual se traduz numa maior literacia de todos os intervenientes do ciclo de vida do medicamento, e a aplicação de práticas sustentáveis.

Considerando a falta de estudos que apliquem diretamente a métrica da pegada hídrica cinzenta aos medicamentos, será importante investir no desenvolvimento de métodos matemáticos robustos que permitam quantificar com maior precisão este tipo de impacto, os quais requerem estudos de ocorrência destes contaminantes nas várias matrizes sob avaliação (águas residuais, águas industriais e águas naturais). Estes estudos também deverão integrar mais avaliações dos efeitos toxicológicos para as diversas espécies, focando especialmente nos efeitos a longo prazo e efeitos que passam de geração em geração.

## **Bibliografia e Referências Bibliográficas**

1. Water | United Nations. [accessed 2 Feb 2025] Available from: <https://www.un.org/en/global-issues/water>
2. Dobson R. Diagnosing current and future water risks facing the pharmaceutical sector. WWF. 2021.
3. Aims & History – Water Footprint Network. [accessed 2 Feb 2025] Available from: <https://www.waterfootprint.org/about-us/aims-history/>
4. What is a water footprint? – Water Footprint Network. [accessed 2 Feb 2025] Available from: <https://www.waterfootprint.org/water-footprint-2/what-is-a-water-footprint/>
5. Hoekstra AY; CAK; AMM and Mekonne, MM. The Water Footprint assessment manual- Setting the Global Standard. 2011. Available from: [www.earthscan.co.uk](http://www.earthscan.co.uk)
6. Kayode-Afolayan SD, Ahuekwe EF, Nwinyi OC. Impacts of pharmaceutical effluents on aquatic ecosystems. Vol. 17, Scientific African. Elsevier B.V.; 2022. doi: 10.1016/j.sciaf.2022.e01288
7. Rogowska J, Zimmermann A. Household Pharmaceutical Waste Disposal as a Global Problem—A Review. Vol. 19, International Journal of Environmental Research and Public Health. MDPI; 2022. doi: 10.3390/ijerph192315798
8. Veiga A, Sousa AC, Sousa C, Oliveira M, Neto B. End-of-life management strategies of pharmaceuticals in Portuguese households. Waste Management and Research. 2023;41(1):235–47. doi: 10.1177/0734242X221105416
9. Placova K, Halfar J, Brozova K, Heviankova S. Issues of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Aquatic Environments: A Review Study †. Engineering Proceedings. 2023;57(1). doi: 10.3390/engproc2023057013
10. Health Care Without Harm, Pharmaceutical residues in hospital wastewater, 2021. Available from: [https://europe.noharm.org/sites/default/files/documents-files/6831/14-07-2021\\_Pharmaceutical-residues-in-hospital-wastewater-FINAL.pdf](https://europe.noharm.org/sites/default/files/documents-files/6831/14-07-2021_Pharmaceutical-residues-in-hospital-wastewater-FINAL.pdf)

11. S, Divya Lakshmi; B, Vijaya Geetha;Murali, Vibha From prescription to pollution: The ecological consequences of NSAIDs in aquatic ecosystems. Vol. 13, Toxicology Reports. Elsevier Inc.; 2024. doi: 10.1016/j.toxrep.2024.101775
12. Wang H, Xi H, Xu L, Jin M, Zhao W, Liu H. Ecotoxicological effects, environmental fate and risks of pharmaceutical and personal care products in the water environment: A review. Vol. 788, Science of the Total Environment. Elsevier B.V.; 2021. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.147819
13. Brion, F., Tyler, C.R., Palazzi, X., Laillet, B., Porcher, J.M., Garric, J., Flammarion, P., 2004. Im pacts of 17 $\beta$ -estradiol, including environmentally relevant concentrations, on repro duction after exposure during embryo-, larval-, juvenile- and adult-life stages in zebrafish (*Danio rerio*). *Aquat. Toxicol.* 68, 193–217.
14. Gadipelly C, Pérez-González A, Yadav GD, Ortiz I, Ibáñez R, Rathod VK, et al. Pharmaceutical industry wastewater: Review of the technologies for water treatment and reuse. Vol. 53, Industrial and Engineering Chemistry Research. American Chemical Society; 2014. p. 11571–92. doi: 10.1021/ie501210j
15. Processo - Valormed Institucional. [accessed 10 Apr 2025] Available from: <https://valormed.pt/como-fazemos/processo/>
16. Why Is International Collaboration Needed For Water? → Question. [accessed 23 Apr 2025] Available from: <https://pollution.sustainability-directory.com/question/why-is-international-collaboration-needed-for-water/>
17. Belčáková I, Diviaková A, Belaňová E. Ecological Footprint in relation to Climate Change Strategy in Cities. doi: 10.1088/1757-899X/245/6/062021
18. Du Pisani JA. Sustainable development – historical roots of the concept. *Environ Sci (Ruse)*. 2006;3(2):83–96. doi: 10.1080/15693430600688831
19. Kuhlman T, Farrington J. What is sustainability? Vol. 2, Sustainability. MDPI; 2010. p. 3436–48. doi: 10.3390/su2113436
20. World Commission on Environment and Development (WCED). *Our Common Future*; Oxford University Press: New York, NY, USA, 1987.

21. Diaz Gonçalves T, Saporiti Machado J. Origins of the Sustainability Concept and Its Application to the Construction Sector in the EU. Vol. 15, Sustainability (Switzerland). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023. doi: 10.3390/su151813775
22. Clune WH, Zehnder AJB. The Three Pillars of Sustainability Framework: Approaches for Laws and Governance. *J Environ Prot* (Irvine, Calif). 2018;09(03):211–40. doi: 10.4236/jep.2018.93015
23. Ecological Footprint - Global Footprint Network. [accessed 24 Feb 2025] Available from: <https://www.footprintnetwork.org/our-work/ecological-footprint/>
24. Ewing B, Moore D, Goldfinger S, Oursler A, Reed A, Wackernagel M (2010): Ecological Footprint Atlas 2010. Global Footprint Network, Oakland.
25. Kebler SRD, Zimmer SLDWM. Report Ecological Footprint-. 2020. Available from: [www.ibla.lu](http://www.ibla.lu)
26. Ecological Footprint - Global Footprint Network. [accessed 8 Mar 2025] Available from: <https://www.footprintnetwork.org/our-work/ecological-footprint/>
27. Chapagain AK. Water Footprint: State of the Art: What, Why, and How? In: *Encyclopedia of Sustainable Technologies*. Elsevier; 2017. p. 153–63. doi: 10.1016/B978-0-12-409548-9.10164-2
28. What is a Water Footprint? - Peace Issue - NEWS & INSIGHTS - Sunhak Peace Prize. [accessed 24 Mar 2025] Available from: <http://sunhakpeaceprize.org/en/news/issue.php?bgu=view&idx=756>
29. Fatima T, Tauseef I, Haleem KS, Naeem M, Ul-Islam S, Khan MS, et al. Footprint of green synthesizing ingredients on the environment and pharmaceuticals. Vol. 21, *International Journal of Environmental Science and Technology*. Springer Nature; 2024. p. 7329–40. doi: 10.1007/s13762-024-05498-8
30. Akaberi M, Baharara H, Amiri MS, Moghadam AT, Sahebkar A, Emami SA. Ginkgo biloba: An updated review on pharmacological, ethnobotanical, and

- phytochemical studies. *Pharmacological Research - Modern Chinese Medicine*. 2023;9:100331. doi: 10.1016/J.PRMCM.2023.100331
31. Hoekstra AY, Mekonnen MM. The water footprint of humanity. 2011; Available from: [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1109936109](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1109936109)
  32. What is a Water Footprint? - Peace Issue - NEWS & INSIGHTS - Sunhak Peace Prize. [accessed 10 Mar 2025] Available from: <http://sunhakpeaceprize.org/en/news/issue.php?bgu=view&idx=756>
  33. Wöhler L, Niebaum G, Krol M, Hoekstra AY. The grey water footprint of human and veterinary pharmaceuticals. *Water Res X*. 2020;7. doi: 10.1016/j.wroa.2020.100044
  34. National water footprint explorer – Water Footprint Network. [accessed 13 Mar 2025] Available from: <https://www.waterfootprint.org/resources/interactive-tools/national-water-footprint-explorer/>
  35. Statistics | UN World Water Development Report. [accessed 24 Mar 2025] Available from: <https://www.unesco.org/reports/wwdr/en/2024/s>
  36. Water Usage in the United States - Water Footprint Calculator. [accessed 13 Mar 2025] Available from: <https://watercalculator.org/footprint/how-united-states-uses-water/>
  37. Water use in Europe — Quantity and quality face big challenges — European Environment Agency. [accessed 13 Mar 2025] Available from: <https://www.eea.europa.eu/signals-archived/signals-2018-content-list/articles/water-use-in-europe-2014>
  38. Ding S, Han X, Zhu L, Hu H, Fan L, Wang S. Cleanup of oils and organic solvents from contaminated water by biomass-based aerogel with adjustable compression elasticity. *Water Res*. 2023;232:119684. doi: 10.1016/J.WATRES.2023.119684
  39. Zhang P, Yang M, Lan J, Huang Y, Zhang J, Huang S, et al. Water Quality Degradation Due to Heavy Metal Contamination: Health Impacts and Eco-Friendly Approaches for Heavy Metal Remediation. *Toxics*. 2023;11(10):828.

- [accessed 13 Mar 2025] Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10611083/>
40. Syafrudin M, Kristanti RA, Yuniarto A, Hadibarata T, Rhee J, Al-Onazi WA, et al. Pesticides in drinking water-a review. Vol. 18, International Journal of Environmental Research and Public Health. MDPI AG; 2021. p. 1–15. doi: 10.3390/ijerph18020468
  41. Singh S, Sharma A, Malviya R. Industrial Wastewater: Health Concern and Treatment Strategies. Open Biol J. 2021;9(1):1–10. doi: 10.2174/1874196702109010001
  42. Holden J, Haygarth PM, MacDonald J, Jenkins A, Sapiets A, Orr HG, et al. Agriculture's impacts on water quality. Global Food Security Programme; 2017. Available from: <https://www.foodsecurity.ac.uk/publications/agricultures-impacts-water-quality.pdf>.
  43. Drinking-water. [accessed 13 Mar 2025] Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/drinking-water>
  44. World Health Organization. Guidelines for drinking-water quality. 2017. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549950>
  45. World Health Organization. Pharmaceuticals in drinking-water. 2012. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241502085>
  46. About the United Nations Environment Programme | UNEP - UN Environment Programme. [accessed 26 Feb 2025] Available from: <https://www.unep.org/who-we-are/about-us>
  47. UNEP- UN Environment Programme | Water quality. [accessed 26 Feb 2025] Available from: <https://www.unep.org/topics/fresh-water/water-quality>
  48. UNEP - UN Environment Programme | GOAL 6: Clean water and sanitation. [accessed 26 Feb 2025] Available from: <https://www.unep.org/topics/sustainable-development-goals/why-do-sustainable-development-goals-matter/goal-6-clean-2>
  49. UNEP - UN Environment Programme| GOAL 14: Life below water. [accessed 26 Feb 2025] Available from: <https://www.unep.org/topics/sustainable->

- development-goals/why-do-sustainable-development-goals-matter/goal-14-life-2
50. ISO 14046:2014 - Environmental management — Water footprint — Principles, requirements and guidelines. [accessed 25 Feb 2025] Available from: <https://www.iso.org/standard/43263.html>
  51. União Europeia. Regulamento (CE) n.º 1907/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 18 de dezembro de 2006, relativo ao registo, avaliação, autorização e restrição de substâncias químicas (REACH). Jornal Oficial da União Europeia. 2006;L396:1-849. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/pt/TXT/?uri=CELEX:32006R1907>.
  52. União Europeia. Diretiva 2008/105/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de dezembro de 2008, relativa a normas de qualidade ambiental no domínio da política da água e que altera e revoga as Diretivas 82/176/CEE, 83/513/CEE, 84/156/CEE, 84/491/CEE e 86/280/CEE do Conselho e altera a Diretiva 2000/60/CE. Jornal Oficial da União Europeia. 2008;L348:84-97. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/pt/TXT/?uri=CELEX%3A32008L0105>.
  53. União Europeia. Diretiva 2008/105/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de dezembro de 2008, relativa a normas de qualidade ambiental no domínio da política da água e que altera e revoga as Diretivas 82/176/CEE, 83/513/CEE, 84/156/CEE, 84/491/CEE e 86/280/CEE do Conselho e altera a Diretiva 2000/60/CE. Jornal Oficial da União Europeia. 2008;L348:84-97. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=celex%3A32008L0105>. [accessed 25 Feb 2025] Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=LEGISSUM%3A128180>
  54. União Europeia. Diretiva 2013/39/UE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 12 de agosto de 2013, que altera as Diretivas 2000/60/CE e 2008/105/CE no que diz respeito às substâncias prioritárias no domínio da política da água. Jornal Oficial da União Europeia. 2013;L226:1-17. Available from: <https://eur-lex.europa.eu>.

55. Hejna M, Kapuścińska D, Aksmann A. Pharmaceuticals in the Aquatic Environment: A Review on Eco-Toxicology and the Remediation Potential of Algae. Vol. 19, *International Journal of Environmental Research and Public Health*. MDPI; 2022. doi: 10.3390/ijerph19137717
56. Water Footprint Assessment Tool. [accessed 12 Mar 2025] Available from: <https://www.waterfootprintassessmenttool.org/>
57. Water Footprint in Life Cycle Assessment (LCA) - WULCA. [accessed 13 Mar 2025] Available from: <https://wulca-waterlca.org/water-footprint-in-lca/>
58. Yang K, Lv B, Shen H, Jing G, Zhou Z. Life cycle assessment of pharmaceuticals: the ciprofloxacin hydrochloride case. *International Journal of Life Cycle Assessment*. 2021;26(1):64–75. doi: 10.1007/s11367-020-01841-6
59. Herrmann IT, Moltesen A. Does it matter which Life Cycle Assessment (LCA) tool you choose? - A comparative assessment of SimaPro and GaBi. *J Clean Prod*. 2015;86:163–9. doi: 10.1016/j.jclepro.2014.08.004
60. Thuy PT, Tuan PT, Khai NM. Industrial Water Mass Balance Analysis. *International Journal of Environmental Science and Development*. 2016;7(3):216–20. Available from: <http://www.ijesd.org/show-76-1136-1.html>
61. Petrie B, McAdam EJ, Lester JN, Cartmell E. Obtaining process mass balances of pharmaceuticals and triclosan to determine their fate during wastewater treatment. *Science of the Total Environment*. 2014;497–498:553–60. doi: 10.1016/j.scitotenv.2014.08.003
62. Pouzol T, Lévi Y, Bertrand-Krajewski J-L. Modelling daily and hourly loads of pharmaceuticals in urban wastewater. 2020. Available from: [www.sipibel.org](http://www.sipibel.org)
63. Ashraf M, Siddiqui MT, Galodha A, Anees S, Lall B, Chakma S, et al. Pharmaceuticals and personal care product modelling: Unleashing artificial intelligence and machine learning capabilities and impact on one health and sustainable development goals. Vol. 955, *Science of the Total Environment*. Elsevier B.V.; 2024. doi: 10.1016/j.scitotenv.2024.176999
64. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde [Infarmed]. (2008). *Ciclo de Vida do Medicamento*. (Edição n.º 2). Available from:

- <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/SaibaMaisSobre2.pdf/f2d5dcac-d7bf-406c-af28-61bed660f3db?version=1.1>. Available from: [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt)
65. Avaliação terapêutica e económica - INFARMED, I.P. [accessed 17 Mar 2025] Available from: [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos\\_uso\\_humano/avaliacao\\_economica\\_e\\_complicacao](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/avaliacao_economica_e_complicacao)
66. Regulamento (UE) 2019/ do Parlamento Europeu e do Conselho, de 11 de dezembro de 2018, relativo aos medicamentos veterinários e que revoga a Diretiva 2001/82/CE Jornal Oficial da União Europeia. 2019 Jan 7;L4:43-167.
67. DGAV. Plano Nacional de Controlo de Utilização de Medicamentos-PNCUM. 2024; [accessed 17 Mar 2025] Available from: [www.dgav.pt](http://www.dgav.pt)
68. Riikonen S, Timonen J, Sikanen T. Environmental considerations along the life cycle of pharmaceuticals: Interview study on views regarding environmental challenges, concerns, strategies, and prospects within the pharmaceutical industry. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2024;196. doi: 10.1016/j.ejps.2024.106743
69. Sertkaya A, Beleche T, Jessup A, Sommers BD. Costs of Drug Development and Research and Development Intensity in the US, 2000-2018. *JAMA Netw Open*. 2024;7(6). doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.15445
70. Huang W, Percie du Sert N, Vollert J, Rice ASC. General Principles of Preclinical Study Design. In: *Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer; 2020. p. 55–69. doi: 10.1007/164\_2019\_277
71. Frey-Vasconcells J, Whittlesey KJ, Baum E, Feigal EG. Translation of Stem Cell Research: Points to Consider in Designing Preclinical Animal Studies. *Stem Cells Transl Med*. 2012;1(5):353–8. doi: 10.5966/sctm.2012-0018
72. Avaliação Pré-Clínica - Informação temática - INFARMED, I.P. [accessed 17 Mar 2025] Available from: [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao\\_e\\_informacao/informacao-](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao_e_informacao/informacao-)

- tematica?p\_p\_id=101&p\_p\_lifecycle=0&p\_p\_state=maximized&p\_p\_mode=view&\_101\_struts\_action=%2Fasset\_publisher%2Fview\_content&\_101\_returnToFullPageURL=https%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fpt\_PT%2Fweb%2Finfarmed%2Finstitucional%2Fdocumentacao\_e\_informacao%2Finformacao-tematica%3Fp\_auth%3DZDYa9PHO%26p\_p\_id%3D3%26p\_p\_lifecycle%3D1%26p\_p\_state%3Dnormal%26p\_p\_state\_rcv%3D1&\_101\_assetEntryId=28062&\_101\_type=content&\_101\_urlTitle=avaliacao-pre-clinica&inheritRedirect=false
73. The art and science of drug formulation. [accessed 18 Mar 2025] Available from: <https://www.drugtargetreview.com/article/152120/the-art-and-science-of-drug-formulation/>
  74. União Europeia. Directiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de abril de 2001, relativa à aproximação das disposições legais, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros respeitantes à aplicação de boas práticas clínicas na condução de ensaios clínicos de medicamentos para uso humano. *Jornal Oficial das Comunidades Europeias*. 2001 Abr 4;L121:34-44. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0020>.
  75. Clinical Trials - Prostate Cancer Research. [accessed 19 Mar 2025] Available from: <https://www.prostate-cancer-research.org.uk/understanding-treatment-choices/clinical-trials/>
  76. Rohilla A, Singh RK, Sharma D, Keshari R, Kushnoor A. 700 *International Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences- Phases of Clinical Trials: a review*. *IJPCBS*. 2013(3):700–3. Available from: [www.ijpcbs.com](http://www.ijpcbs.com)
  77. BIP UK. *Embedding sustainability in clinical trials*. London; 2024.
  78. MacKillop N, Shah J, Collins M, Costelloe T, Öhman D. Carbon footprint of industry-sponsored late-stage clinical trials. *BMJ Open*. 2023;13(8). doi: 10.1136/bmjopen-2023-072491
  79. Petersen JJ, Hemberg L, Thabane L, Hopewell S, Chan AW, Hróbjartsson A, et al. Integrating environmental outcomes in randomised clinical trials: a call to

- action. *The Lancet*. 2025;405(10477):446–8. doi: 10.1016/S0140-6736(24)02666-7
80. efpia. *The Pharmaceutical Industry in Figures*. 2024; [accessed 19 Mar 2025] Available from: <https://efpia.eu/media/2rxdkn43/the-pharmaceutical-industry-in-figures-2024.pdf>
81. Rögener F. Increasing the Sustainability of Pharmaceutical Grade Water Production. *Chem Ing Tech*. 2024;96(4):522–7. doi: 10.1002/cite.202300152
82. Strade E, Kalnina D, Kulczycka J. Water efficiency and safe re-use of different grades of water-Topical issues for the pharmaceutical industry. *Water Resour Ind*. 2020;24. doi: 10.1016/j.wri.2020.100132
83. About - PEG Hub. [accessed 21 Apr 2025] Available from: <https://peghub.org/about>
84. PEG: Pharmaceutical Environment Group - Quantis. [accessed 21 Apr 2025] Available from: <https://quantis.com/services-solutions/consortium-building-and-management/pharmaceutical-environment-group/>
85. GSK Mapping Our Water Footprint practical example. A4S. 2024.
86. Water management - Merck KGaA, Darmstadt, Germany Sustainability Report 2023. [accessed 30 Apr 2025] Available from: [https://www.emdgroup.com/en/sustainability-report/2023/environment/resource-efficiency/water-management.html?global\\_redirect=1](https://www.emdgroup.com/en/sustainability-report/2023/environment/resource-efficiency/water-management.html?global_redirect=1)
87. Moreau S. Gestion durable de l'eau dans l'industrie pharmaceutique. *La Vague*. 2024 Oct;83:44–6. Available from: [www.a3p.org](http://www.a3p.org)
88. Bhadoriya A, Patil B, Vinchurkar K, Mane S, Parambath A. Materials Sustainability in the Pharmaceutical Industry. *Sustainability & Circularity NOW*. 2024;01(CP). Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/a-2460-4207>
89. Farmácia hospitalar - INFARMED, I.P. [accessed 21 Mar 2025] Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/farmacia-hospitalar1>

90. Ferrando-Climent L, Rodriguez-Mozaz S, Barceló D. Incidence of anticancer drugs in an aquatic urban system: from hospital effluents through urban wastewater to natural environment. *Environ Pollut.* 2014;193:216–23. [accessed 21 Mar 2025] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25062279/>
91. Czekalski N, Berthold T, Caucci S, Egli A, Bürgmann H. Increased levels of multiresistant bacteria and resistance genes after wastewater treatment and their dissemination into lake geneva, Switzerland. *Front Microbiol.* 2012;3(MAR). [accessed 21 Mar 2025] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22461783/>
92. Verlicchi P, Al Aukidy M, Zambello E. What have we learned from worldwide experiences on the management and treatment of hospital effluent? - An overview and a discussion on perspectives. Vol. 514, *Science of the Total Environment.* Elsevier; 2015. p. 467–91. doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.02.020
93. Daouk S, Chèvre N, Vernaz N, Widmer C, Daali Y, Fleury-Souverain S. Dynamics of active pharmaceutical ingredients loads in a Swiss university hospital wastewaters and prediction of the related environmental risk for the aquatic ecosystems. *Science of the Total Environment.* 2016;547:244–53. doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.12.117
94. Niemi L, Taggart M, Boyd K, Zhang Z, Gaffney PPJ, Pflieger S, et al. Assessing hospital impact on pharmaceutical levels in a rural ‘source-to-sink’ water system. *Science of The Total Environment.* 2020;737:139618. doi: 10.1016/J.SCITOTENV.2020.139618
95. AESGP, EFPIA, Medicines for Europe, WHITE PAPER: Balancing challenges on Environment with access to medicines in Europe Impact assessment of policy options for Pharmaceuticals in the Environment and the use of Extended Producer Responsibility applied to human medicine. 2023.
96. Nogueira PPM dos S, Baiense ASR. Atuação do farmacêutico na logística e no sistema de qualidade na indústria farmacêutica. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação.* 2023;9(10):451–69. doi: 10.51891/rease.v9i10.11636

97. Sobre Nós – ADIFA. [accessed 22 Mar 2025] Available from: <https://www.adifa.pt/sobre-nos/>
98. KPMG, ADIFA. New Green Deal: Oportunidades Estratégicas e Agenda para apoiar o setor na transição para uma economia verde. Relatório executivo. Maio de 2022.
99. Boxall ABA, Rudd MA, Brooks BW, Caldwell DJ, Choi K, Hickmann S, et al. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: What are the big questions? Vol. 120, Environmental Health Perspectives. Public Health Services, US Dept of Health and Human Services; 2012. p. 1221–9. doi: 10.1289/ehp.1104477
100. Pereira A, Silva L, Laranjeiro C, Lino C, Pena A. Selected pharmaceuticals in different aquatic compartments: Part I—Source, fate and occurrence. Vol. 25, Molecules. MDPI AG; 2020. doi: 10.3390/molecules25051026
101. Malik M, Tahir MJ, Jabbar R, Ahmed A, Hussain R. Self-medication during Covid-19 pandemic: challenges and opportunities. *Drugs Ther Perspect.* 2020;36(12):565–7. [accessed 22 Mar 2025] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33041621/>
102. Martins H, Folgosa A, Nunes B, Almeida C, Oliveira R, Vidal S, Figueiredo T. *Medicamento e Ambiente – Posição da Ordem dos Farmacêuticos*. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos; 2024.
103. Paut Kusturica M, Tomas A, Sabo A. Disposal of unused drugs: Knowledge and behavior among people around the world. In: *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*. Springer New York LLC; 2017. p. 71–104. doi: 10.1007/398\_2016\_3
104. Chapter 1 Pharmacokinetics & Pharmacodynamics - Nursing Pharmacology - NCBI Bookshelf. [accessed 22 Mar 2025] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK595006/>
105. Ul N, Mohsin A, Farrukh M, Shahzadi S, Irfan M. *Drug Metabolism: Phase I and Phase II Metabolic Pathways*. Available from: [www.intechopen.com](http://www.intechopen.com)

106. 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.
107. Pichai E, Lakshmanan M. Drug Elimination. *Introduction to Basics of Pharmacology and Toxicology: Volume 1: General and Molecular Pharmacology: Principles of Drug Action*. 2023;117–29. [accessed 24 Mar 2025] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547662/>
108. Pal A, Gin KYH, Lin AYC, Reinhard M. Impacts of emerging organic contaminants on freshwater resources: Review of recent occurrences, sources, fate and effects. *Science of The Total Environment*. 2010;408(24):6062–9. doi: 10.1016/J.SCITOTENV.2010.09.026
109. Lienert J, Bürki T, Escher BI. Reducing micropollutants with source control: Substance flow analysis of 212 pharmaceuticals in faeces and urine. In: *Water Science and Technology*. 2007. p. 87–96. doi: 10.2166/wst.2007.560
110. Aryal A, Anuba PA, Arun GR, Sarumathy S, kumar RN. A review on status of drug disposal practice of unused and expired drugs among different countries. *J Appl Pharm Sci*. 2023;13(4):45–52. doi: 10.7324/JAPS.2023.32158
111. Silori R, Shrivastava V, Singh A, Sharma P, Aouad M, Mahlknecht J, et al. Global groundwater vulnerability for Pharmaceutical and Personal care products (PPCPs): The scenario of second decade of 21st century. Vol. 320, *Journal of Environmental Management*. Academic Press; 2022. doi: 10.1016/j.jenvman.2022.115703
112. Pot E J, Milakovic M, Chaumot A, Seidensticker S, Melling M, Supriatin A, et al. Pharmaceutical pollution of the world's rivers. 2022; doi: 10.1073/pnas.2113947119/-/DCSupplemental
113. Growing number of studies detect antibiotics, medicines and caffeine in groundwater. [accessed 29 Mar 2025] Available from: [https://environment.ec.europa.eu/news/growing-number-studies-detect-antibiotics-medicines-and-caffeine-groundwater-2023-03-08\\_en](https://environment.ec.europa.eu/news/growing-number-studies-detect-antibiotics-medicines-and-caffeine-groundwater-2023-03-08_en)
114. Akhter S, Bhat MA, Ahmed S, Siddiqui WA. Antibiotic residue contamination in the aquatic environment, sources and associated potential health risks. Vol.

- 46, *Environmental Geochemistry and Health*. Springer; 2024. doi: 10.1007/s10653-024-02146-5
115. Viana P, Meisel L, Lopes A, De Jesus R, Sarmento G, Duarte S, et al. Identification of antibiotics in surface-groundwater. A tool towards the ecopharmacovigilance approach: A portuguese case-study. *Antibiotics*. 2021;10(8). doi: 10.3390/antibiotics10080888
116. Rodriguez-Mozaz S, Vaz-Moreira I, Varela Della Giustina S, Llorca M, Barceló D, Schubert S, et al. Antibiotic residues in final effluents of European wastewater treatment plants and their impact on the aquatic environment. *Environ Int*. 2020;140. doi: 10.1016/j.envint.2020.105733
117. Zhang R, Tang J, Li J, Zheng Q, Liu D, Chen Y, et al. Antibiotics in the offshore waters of the Bohai Sea and the Yellow Sea in China: Occurrence, distribution and ecological risks. *Environmental Pollution*. 2013;174:71–7. doi: 10.1016/j.envpol.2012.11.008
118. Grzegorzek M, Wartalska K, Kowalik R. Occurrence and sources of hormones in water resources—environmental and health impact. Vol. 31, *Environmental Science and Pollution Research*. Springer; 2024. p. 37907–22. doi: 10.1007/s11356-024-33713-z
119. Raj R, Das S, Das S, Ghangrekar MM. Environmental aspects of endocrine-disrupting compounds in the aquatic ecosystem and the application of electrochemical technologies for their abatement. Vol. 20, *Groundwater for Sustainable Development*. Elsevier B.V.; 2023. doi: 10.1016/j.gsd.2023.100905
120. Liu Z hua, Ogejo JA, Pruden A, Knowlton KF. Occurrence, fate and removal of synthetic oral contraceptives (SOCs) in the natural environment: A review. Vol. 409, *Science of the Total Environment*. 2011. p. 5149–61. doi: 10.1016/j.scitotenv.2011.08.047
121. Finckh S, Buchinger S, Escher BI, Hollert H, König M, Krauss M, et al. Endocrine disrupting chemicals entering European rivers: Occurrence and adverse mixture effects in treated wastewater. *Environ Int*. 2022;170. doi: 10.1016/j.envint.2022.107608

122. Singh S, Majumder A, Mandal P, Yadav MK. Analgesics in wastewater matrix: A comprehensive review on occurrence, toxicity, and sustainability assessment of biological, tertiary, and hybrid treatment processes. Vol. 23, *Environmental Nanotechnology, Monitoring and Management*. Elsevier B.V.; 2025. doi: 10.1016/j.enmm.2024.101039
123. Lolić A, Paíga P, Santos LHMLM, Ramos S, Correia M, Delerue-Matos C. Assessment of non-steroidal anti-inflammatory and analgesic pharmaceuticals in seawaters of North of Portugal: Occurrence and environmental risk. *Science of the Total Environment*. 2015;508:240–50. doi: 10.1016/j.scitotenv.2014.11.097
124. Rodrigues JA, Silva S, Cardoso VV, Benoliel MJ, Cardoso E, Coelho MR, et al. Screening and Seasonal Behavior of Analgesics, Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs, and Antibiotics in Two Urban Wastewater Treatment Plants. *Environ Manage*. 2021;68(3):411–25. doi: 10.1007/s00267-021-01496-5
125. Silva C, Almeida CMM, Rodrigues JA, Silva S, Coelho M do R, Martins A, et al. Occurrence and seasonality of pharmaceutical compounds in urban wastewaters in two Portuguese regions. *Urban Water J*. 2021;18(6):465–78. doi: 10.1080/1573062X.2021.1893365
126. Singh A, Saidulu D, Gupta AK, Kubsad V. Occurrence and fate of antidepressants in the aquatic environment: Insights into toxicological effects on the aquatic life, analytical methods, and removal techniques. *J Environ Chem Eng*. 2022;10(6). doi: 10.1016/j.jece.2022.109012
127. Silva LJG, Pereira AMPT, Meisel LM, Lino CM, Pena A. A one-year follow-up analysis of antidepressants in Portuguese wastewaters: Occurrence and fate, seasonal influence, and risk assessment. *Science of the Total Environment*. 2014;490:279–87. doi: 10.1016/j.scitotenv.2014.04.131
128. Madeira L, Queiroz G, Henriques R. Prepandemic psychotropic drug status in Portugal: a nationwide pharmacoepidemiological profile. *Sci Rep*. 2023;13(1). doi: 10.1038/s41598-023-33765-0
129. Wroński M, Trawiński J, Skibiński R. Antifungal drugs in the aquatic environment: A review on sources, occurrence, toxicity, health effects, removal

- strategies and future challenges. Vol. 465, *Journal of Hazardous Materials*. Elsevier B.V.; 2024. doi: 10.1016/j.jhazmat.2023.133167
130. De Mello-Sampayo C, Viana P, Lopes A, Carvalho da Silva R, de Jesus R, Sarmiento G, et al. Survey of Antifungal in Surface- and Groundwater: A Portuguese Environmental Case Study. *Sustainability (Switzerland)*. 2024;16(2). doi: 10.3390/su16020594
131. Assress HA, Nyoni H, Mamba BB, Msagati TAM. Occurrence and risk assessment of azole antifungal drugs in water and wastewater. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2020;187. doi: 10.1016/j.ecoenv.2019.109868
132. Kataoka C, Kashiwada S. Ecological Risks Due to Immunotoxicological Effects on Aquatic Organisms. *International Journal of Molecular Sciences* 2021, Vol 22, Page 8305. 2021;22(15):8305. [accessed 2 Apr 2025] Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/15/8305/htm>
133. Swan GE, Cuthbert R, Quevedo M, Green RE, Pain DJ, Bartels P, et al. Toxicity of diclofenac to Gyps vultures. *Biol Lett*. 2006;2(2):279–82. doi: 10.1098/rsbl.2005.0425
134. Czarny, K., Szczukocki, D., Krawczyk, B., Zieliński, M., Miękoś, E., Gadzała-Kopciuch, R., 2017. The impact of estrogens on aquatic organisms and methods for their determination. *Crit. Rev. Environ. Sci. Technol*. 1547–6537.
135. Silva S, Cardoso VV, Duarte L, Carneiro RN, Almeida CMM. A look to surface water and wastewaters in Beira Baixa, Portugal: wastewater treatment plants and environmental risk. *Environ Sci (Camb)*. 2022;8(10):2326–41. doi: 10.1039/d2ew00185c
136. Organização Mundial de Saúde, Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura, Organização Mundial da Saúde Animal. Documento de Informação Técnica Sobre água, Saneamento, Higiene e Gestão das águas Residuais para Prevenir Infecções e Reduzir a Propagação Da Resistência Aos Antimicrobianos. World Health Organization; 2020.
137. Karanika S, Karantanos T, Arvanitis M, Grigoras C, Mylonakis E. Fecal Colonization With Extended-spectrum Beta-lactamase-Producing Enterobacteriaceae and Risk Factors Among Healthy Individuals: A Systematic

- Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2016; 63(3):310-8. <https://doi:10.1093/cid/ciw283>. Errata publicada em: *Clin Infect Dis.* 2016; 63(6):851.
138. Larsson DG. Pollution from drug manufacturing: review and perspectives. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2014; 369(1656). pii: 20130571. <https://doi:10.1098/rstb.2013.0571>.
139. IACG. No time to wait: securing the future from drug-resistant infections. Report to the secretary-general of the United Nations. 2019. Available from: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/documents/no-time-to-wait-securing-the-future-from-drug-resistant-infections-en.pdf?sfvrsn=5b424d7\\_6&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/documents/no-time-to-wait-securing-the-future-from-drug-resistant-infections-en.pdf?sfvrsn=5b424d7_6&download=true)
140. Kraemer SA, Ramachandran A, Perron GG. Antibiotic pollution in the environment: From microbial ecology to public policy. Vol. 7, *Microorganisms*. MDPI AG; 2019. doi: 10.3390/microorganisms7060180
141. Eapen JV, Thomas S, Antony S, George P, Antony J. A review of the effects of pharmaceutical pollutants on humans and aquatic ecosystem. *Exploration of Drug Science.* 2024;484–507. doi: 10.37349/eds.2024.00058
142. Lenart-Boroń A, Prajsnar J, Guzik M, Boroń P, Chmiel M. How much of antibiotics can enter surface water with treated wastewater and how it affects the resistance of waterborne bacteria: A case study of the Białka river sewage treatment plant. *Environ Res.* 2020;191. doi: 10.1016/j.envres.2020.110037
143. Navarro A, Sanseverino I, Cappelli F, Lahm A, Niegowska M, Fabbri M, et al. Study of antibiotic resistance in freshwater ecosystems with low anthropogenic impact. *Science of the Total Environment.* 2023;857. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.159378
144. Antibiotic Resistance - NFID. [accessed 5 Apr 2025] Available from: <https://www.nfid.org/antibiotic-resistance/>
145. Pruden A, Joakim Larsson DG, Amézquita A, Collignon P, Brandt KK, Graham DW, et al. Management options for reducing the release of antibiotics and antibiotic resistance genes to the environment. Vol. 121, *Environmental Health Perspectives.* 2013. p. 878–85. doi: 10.1289/ehp.1206446

146. Babuji P, Thirumalaisamy S, Duraisamy K, Periyasamy G. Human Health Risks due to Exposure to Water Pollution: A Review. Vol. 15, Water (Switzerland). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023. doi: 10.3390/w15142532
147. Drinking-water. [accessed 7 Apr 2025] Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/drinking-water>
148. Potential Well Water Contaminants and Their Impacts | US EPA. [accessed 5 Apr 2025] Available from: <https://www.epa.gov/privatewells/potential-well-water-contaminants-and-their-impacts>
149. Duarte DJ, Oldenkamp R, Ragas AMJ. Human health risk assessment of pharmaceuticals in the European Vecht River. *Integr Environ Assess Manag.* 2022;18(6):1639–54. doi: 10.1002/ieam.4588
150. Praveena SM, Mohd Rashid MZ, Mohd Nasir FA, Sze Yee W, Aris AZ. Occurrence and potential human health risk of pharmaceutical residues in drinking water from Putrajaya (Malaysia). *Ecotoxicol Environ Saf.* 2019;180:549–56. doi: 10.1016/j.ecoenv.2019.05.051
151. Dai C, Li S, Duan Y, Leong KH, Tu Y, Zhou L. Human health risk assessment of selected pharmaceuticals in the five major river basins, China. *Science of the Total Environment.* 2021;801. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.149730
152. Katare AK, Tabassum A, Sharma AK, Sharma S. Treatment of pharmaceutical wastewater through activated sludge process—a critical review. Vol. 195, *Environmental Monitoring and Assessment.* Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2023. doi: 10.1007/s10661-023-11967-3
153. Gulamhussein MA, Saini B, Dey A. Removal of pharmaceutical contaminants through membrane bioreactor. In: *Materials Today: Proceedings.* Elsevier Ltd; 2023. p. 260–8. doi: 10.1016/j.matpr.2022.11.299
154. Arminini Neto A, Januário EFD, Vidovix TB, Beluci N de CL, Bergamasco R, Vieira AMS. The role of membrane technology in addressing pharmaceutical pollution in water. Vol. 202, *Chemical Engineering and Processing - Process Intensification.* Elsevier B.V.; 2024. doi: 10.1016/j.cep.2024.109837

155. Sandoval-González A, Robles I, Pineda-Arellano CA, Martínez-Sánchez C. Removal of anti-inflammatory drugs using activated carbon from agro-industrial origin: current advances in kinetics, isotherms, and thermodynamic studies. Vol. 19, *Journal of the Iranian Chemical Society*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 4017–33. doi: 10.1007/s13738-022-02588-7
156. Alazaiza MYD, Albahnasawi A, Ali GAM, Bashir MJK, Nassani DE, Al Maskari T, et al. Application of Natural Coagulants for Pharmaceutical Removal from Water and Wastewater: A Review. Vol. 14, *Water (Switzerland)*. MDPI; 2022. doi: 10.3390/w14020140
157. Sudhir SK, Bhatti S, Godheja J, Panda S, Haq I. Treatment of pharmaceutical pollutants from industrial wastewater. In: *Current Developments in Biotechnology and Bioengineering: Bioremediation of Endocrine Disrupting Pollutants in Industrial Wastewater*. Elsevier; 2023. p. 1–16. doi: 10.1016/B978-0-323-91902-9.00007-9
158. Kooijman G, de Kreuk MK, Houtman C, van Lier JB. Perspectives of coagulation/flocculation for the removal of pharmaceuticals from domestic wastewater: A critical view at experimental procedures. *Journal of Water Process Engineering*. 2020;34. doi: 10.1016/j.jwpe.2020.101161
159. Olivera, A.R. Biosorption of Pharmaceuticals from Wastewater Using *Moringa oleífera* as Biosorbent. Ph.D. Thesis, Instituto Politécnico de Bragança, Buenos Aires, Argentina, 2020. Available online: [https://bibliotecadigital.ipb.pt/bitstream/10198/22123/1/Olivera\\_Agustina.pdf](https://bibliotecadigital.ipb.pt/bitstream/10198/22123/1/Olivera_Agustina.pdf).
160. Fang C, Garcia-Rodriguez O, Shang C, Imbrogno J, Swenson TM, Lefebvre O, et al. An omniphobic membrane with macro-corrugation for the treatment of real pharmaceutical wastewater via membrane distillation. *J Memb Sci*. 2023;676. doi: 10.1016/j.memsci.2023.121582
161. Hey G, Vega SR, Fick J, Tysklind M, Ledin A, la Cour Jansen J, et al. Removal of pharmaceuticals in WWTP effluents by ozone and hydrogen peroxide. *Water SA*. 2014;40(1):165–73. doi: 10.4314/wsa.v40i1.20

162. Jiang Y, Ran J, Mao K, Yang X, Zhong L, Yang C, et al. Recent progress in Fenton/Fenton-like reactions for the removal of antibiotics in aqueous environments. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2022;236:113464. [accessed 25 Apr 2025] Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147651322003049>
163. Silva LGR, Costa EP, Starling MCVM, dos Santos Azevedo T, Bottrel SEC, Pereira RO, et al. LED irradiated photo-Fenton for the removal of estrogenic activity and endocrine disruptors from wastewater treatment plant effluent. *Environmental Science and Pollution Research.* 2021;28(19):24067–78. [accessed 25 Apr 2025] Available from: [https://www.researchgate.net/publication/348445990\\_LED\\_irradiated\\_photo-Fenton\\_for\\_the\\_removal\\_of\\_estrogenic\\_activity\\_and\\_endocrine\\_disruptors\\_from\\_wastewater\\_treatment\\_plant\\_effluent](https://www.researchgate.net/publication/348445990_LED_irradiated_photo-Fenton_for_the_removal_of_estrogenic_activity_and_endocrine_disruptors_from_wastewater_treatment_plant_effluent)
164. Feng L, van Hullebusch ED, Rodrigo MA, Esposito G, Oturan MA. Removal of residual anti-inflammatory and analgesic pharmaceuticals from aqueous systems by electrochemical advanced oxidation processes. A review. *Chemical Engineering Journal.* 2013;228:944–64. [accessed 25 Apr 2025] Available from: [https://www.researchgate.net/publication/257566967\\_Removal\\_of\\_residual\\_anti-inflammatory\\_and\\_analgesic\\_pharmaceuticals\\_from\\_aqueous\\_systems\\_by\\_electrochemical\\_advanced\\_oxidation\\_processes\\_A\\_review](https://www.researchgate.net/publication/257566967_Removal_of_residual_anti-inflammatory_and_analgesic_pharmaceuticals_from_aqueous_systems_by_electrochemical_advanced_oxidation_processes_A_review)
165. Całus-Makowska K, Dziubińska J, Grosser A, Grobelak A. Application of the Fenton and photo-Fenton processes in pharmaceutical removal: New perspectives in environmental protection. *Desalination Water Treat.* 2025;321. doi: 10.1016/j.dwt.2024.100949
166. Advancements in Fenton Process for Wastewater Treatment. [accessed 25 Apr 2025] Available from: <https://watermanaustralia.com/advancements-in-fenton-process-for-wastewater-treatment/>
167. Bampos G, Petala A, Frontistis Z. Recent trends in pharmaceuticals removal from water using electrochemical oxidation processes. Vol. 8, *Environments - MDPI.* MDPI; 2021. doi: 10.3390/environments8080085

168. Wen H, Cheng D, Chen Y, Yue W, Zhang Z. Review on ultrasonic technology enhanced biological treatment of wastewater. Vol. 925, *Science of the Total Environment*. Elsevier B.V.; 2024. doi: 10.1016/j.scitotenv.2024.171260
169. Zeng X, Liu J, Zhao J. Wet oxidation and catalytic wet oxidation of pharmaceutical sludge. *Sci Rep*. 2023;13(1). doi: 10.1038/s41598-022-22847-0
170. CIM. Impacto Ambiental dos Medicamentos- Eco Prescrição e Ecofarmacovigilância -Boletim julho-setembro. 2024;
171. Wynendaele E, Furman C, Wielgomas B, Larsson P, Hak E, Block T, et al. Sustainability in drug discovery. *Med Drug Discov*. 2021;12:100107. doi: 10.1016/j.medidd.2021.100107
172. Mishra M, Sharma M, Dubey R, Kumari P, Ranjan V, Pandey J. Green synthesis interventions of pharmaceutical industries for sustainable development. Vol. 4, *Current Research in Green and Sustainable Chemistry*. Elsevier B.V.; 2021. doi: 10.1016/j.crgsc.2021.100174
173. Adeyeye E, New BJM, Chen F, Kulkarni S, Fisk M, Coleman JJ. Sustainable medicines use in clinical practice: A clinical pharmacological view on eco-pharmaco-stewardship. Vol. 88, *British Journal of Clinical Pharmacology*. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 3023–9. doi: 10.1111/bcp.15140
174. Firm develops world's first biodegradable blister packs for pills - Business Biscuit. [accessed 12 Apr 2025] Available from: <https://businessbiscuit.com/business-news/biodegradable-blister-packs/>
175. EHMA. Reducing the environmental impact of medicines from procurement to disposal- A White Paper from the health management perspective. 2022.
176. van Vliet ED, Kannegieter NM, Moermond CTA, Alves TL. Keystones in the implementation of greener pharmaceuticals: A scoping review. Vol. 44, *Sustainable Chemistry and Pharmacy*. Elsevier B.V.; 2025. doi: 10.1016/j.scp.2025.101938
177. Caban M, Stepnowski P. How to decrease pharmaceuticals in the environment? A review. *Environmental Chemistry Letters* 2021 19:4. 2021;19(4):3115–38.

- [accessed 21 Apr 2025] Available from:  
<https://link.springer.com/article/10.1007/s10311-021-01194-y>
178. Kisielius V, Kharel S, Skaarup J, Lauritzen BS, Lukas M, Bogusz A, et al. Process design for removal of pharmaceuticals in wastewater treatment plants based on predicted no effect concentration (PNEC). *Chemical Engineering Journal*. 2023;476. doi: 10.1016/j.cej.2023.146644
  179. Ranjit P, Jhansi V, Reddy KV. *Conventional Wastewater Treatment Processes*. In 2021. p. 455–79. doi: 10.1007/978-981-15-8999-7\_17
  180. Moreira, C., (2014) ETAR, *Rev. Ciência Elem.*, V2(2):146.
  181. Verlicchi P, Al Aukidy M, Zambello E. Occurrence of pharmaceutical compounds in urban wastewater: Removal, mass load and environmental risk after a secondary treatment-A review. Vol. 429, *Science of the Total Environment*. 2012. p. 123–55. doi: 10.1016/j.scitotenv.2012.04.028
  182. Portugal. Decreto-Lei n.º 152/97, de 19 de junho. *Diário da República*. 1997 jun 19; I-A(139):2959–66. Available from:  
<https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/152-1997-365343>
  183. Decreto-Lei n.º 77/2021, de 27 de agosto. *Diário da República*. 2021 ago 27; Série I(166): 3–7. Available from:  
<https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/77-2021-170322929>.
  184. Margot J, Kienle C, Magnet A, Weil M, Rossi L, Felipe De Alencastro L, et al. Treatment of micropollutants in municipal wastewater: Ozone or powdered activated carbon? *Science of The Total Environment*. 2013.
  185. Rosa MJ, Campinas M, Viegas R, Mesquita E, Silva C. *LIFE Impetus: Technical guidelines for improved control of pharmaceutical compounds in urban wastewater treatment plants*. Lisboa: Laboratório Nacional de Engenharia Civil (LNEC); 2024. 116 p. ISBN: 978-972-49-2331-4.
  186. Campinas M, Viegas RMC, Almeida CMM, Martins A, Silva C, Mesquita E, et al. Powdered activated carbon full-scale addition to the activated sludge reactor of a municipal wastewater treatment plant: Pharmaceutical compounds control

- and overall impact on the process. *Journal of Water Process Engineering*. 2022;49. doi: 10.1016/j.jwpe.2022.102975
187. Straub JO, Acklin C, Klemmer J, Kurlbaum MA, Li B, Studer M, et al. Assessment, pretreatment and treatment of pharmaceutical production wastewaters in the roche group. *Chimia (Aarau)*. 2020;74(3):161–7. doi: 10.2533/CHIMIA.2020.161
188. Pharmaceutical Wastewater Management: Challenges and Solutions in 2024 - *Water & Wastewater*. [accessed 5 May 2025] Available from: <https://www.waterandwastewater.com/pharmaceutical-wastewater-management-challenges-and-solutions-in-2024/>
189. OECD, Management of Pharmaceutical Household Waste: Limiting Environmental Impacts of Unused or Expired Medicine, (2022) OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/3854026c-en>.
190. Decreto-Lei n.º 102-D/2020, de 10 de dezembro. *Diário da República*. 2020 dez 10;1.º Suplemento, Série I(239):2–50. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/102-d-2020-150908012>.
191. Quem somos - Valormed Institucional. [accessed 10 Apr 2025] Available from: <https://valormed.pt/quem-somos/>
192. Cidadão e Comunidade - Valormed Institucional. [accessed 10 Apr 2025] Available from: <https://valormed.pt/como-participar/cidadao-e-comunidade/>
193. About us - Meds Disposal. [accessed 10 Apr 2025] Available from: <https://medsdisposal.eu/about-us/>
194. Campanha Atual - Valormed Institucional. [accessed 10 Apr 2025] Available from: <https://valormed.pt/campanhas/campanha-atual/>
195. Kinrys G, Gold AK, Worthington JJ, Nierenberg AA. Medication disposal practices: Increasing patient and clinician education on safe methods. Vol. 46, *Journal of International Medical Research*. SAGE Publications Ltd; 2018. p. 927–39. doi: 10.1177/0300060517738681
196. Pacto Ecológico Europeu - Consilium. [accessed 23 Apr 2025] Available from: <https://www.consilium.europa.eu/pt/policies/european-green-deal/>

197. PSCI. PSCI Position Statement on Pharmaceuticals in the environment and anti-microbial resistance. 2020.
198. Home - AMR Industry Alliance. [accessed 24 Apr 2025] Available from: <https://www.amrindustryalliance.org/>
199. Antibiotic Manufacturing Standard - AMR Industry Alliance. [accessed 24 Apr 2025] Available from: <https://www.amrindustryalliance.org/antibiotic-manufacturing-standard/>
200. Água - Nações Unidas - ONU Portugal. [accessed 24 Apr 2025] Available from: <https://unric.org/pt/agua/>
201. Gutiérrez-Noya VM, Gómez-Oliván LM, Ramírez-Montero M del C, Islas-Flores H, Galar-Martínez M, Dublán-García O, et al. Ibuprofen at environmentally relevant concentrations alters embryonic development, induces teratogenesis and oxidative stress in *Cyprinus carpio*. *Science of The Total Environment*. 2020;710:136327. doi: 10.1016/J.SCITOTENV.2019.136327
202. Ji K, Liu X, Lee S, Kang S, Kho Y, Giesy JP, et al. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on hormones and genes of the hypothalamic-pituitary-gonad axis, and reproduction of zebrafish. *J Hazard Mater*. 2013;254–255(1):242–51. [accessed 6 Apr 2025] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23611805/>
203. Aguirre-Martínez G V., Buratti S, Fabbri E, DelValls AT, Martín-Díaz ML. Using lysosomal membrane stability of haemocytes in *Ruditapes philippinarum* as a biomarker of cellular stress to assess contamination by caffeine, ibuprofen, carbamazepine and novobiocin. *Journal of Environmental Sciences*. 2013;25(7):1408–18. doi: 10.1016/S1001-0742(12)60207-1
204. Wang F, Finnin J, Tait C, Quirk S, Chekhtman I, Donohue AC, et al. The Hydrolysis of Diclofenac Esters: Synthetic Prodrug Building Blocks for Biodegradable Drug-Polymer Conjugates. *J Pharm Sci*. 2016;105(2):773–85. [accessed 6 Apr 2025] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26540508/>
205. Ferrari B, Paxéus N, Giudice R Lo, Pollio A, Garric J. Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazepine,

- clofibric acid, and diclofenac. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2003;55(3):359–70. doi: 10.1016/S0147-6513(02)00082-9
206. Mohebbi Derakhsh P, Mashinchian Moradi A, Sharifpour I, Jamili S. Toxic effects of diclofenac on gills, liver and kidney of *Cyprinus carpio* (Linnaeus, 1758). *Iran J Fish Sci.* 2020;19(2):735–47. doi: 10.22092/IJFS.2018.119517
207. De Felice B, Copia L, Guida M. Gene expression profiling in zebrafish embryos exposed to diclofenac, an environmental toxicant. *Mol Biol Rep.* 2012;39(3):2119–28. [accessed 6 Apr 2025] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21643954/>
208. Fontes MK, Gusso-Choueri PK, Maranhão LA, Abessa DM de S, Mazur WA, de Campos BG, et al. A tiered approach to assess effects of diclofenac on the brown mussel *Perna perna*: A contribution to characterize the hazard. *Water Res.* 2018;132:361–70. [accessed 6 Apr 2025] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29353198/>
209. Ding T, Lin K, Yang B, Yang M, Li J, Li W, et al. Biodegradation of naproxen by freshwater algae *Cymbella* sp. and *Scenedesmus quadricauda* and the comparative toxicity. *Bioresour Technol.* 2017;238:164–73. doi: 10.1016/J.BIORTECH.2017.04.018
210. Stancová V, Ziková A, Svobodová Z, Kloas W. Effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug(NSAID) naproxen on gene expression of antioxidant enzymes in zebrafish (*Danio rerio*). *Environ Toxicol Pharmacol.* 2015;40(2):343–8. [accessed 6 Apr 2025] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26233559/>
211. Alba Lucero G-M, Marcela G-M, Sandra G-M, Leobardo Manuel G-O, Celene R-E. Naproxen-Enriched Artificial Sediment Induces Oxidative Stress and Genotoxicity in *Hyalella azteca*. doi: 10.1007/s11270-015-2454-y
212. Gagné F, Bérubé E, Fournier M, Blaise C. Inflammatory properties of municipal effluents to *Elliptio complanata* mussels--lack of effects from anti-inflammatory drugs. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2005;141(4):332–7. [accessed 6 Apr 2025] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16126009/>

213. Jackson LM, Klerks PL. Impact of Long-Term Exposure to 17 $\alpha$ -Ethinylestradiol in the Live-Bearing Fish *Heterandria formosa*. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2019;77(1):51–61. [accessed 6 Apr 2025] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30726505/>
214. Rehberger K, Wernicke von Siebenthal E, Bailey C, Bregy P, Fasel M, Herzog EL, et al. Long-term exposure to low 17 $\alpha$ -ethinylestradiol (EE2) concentrations disrupts both the reproductive and the immune system of juvenile rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*. *Environ Int*. 2020;142. [accessed 6 Apr 2025] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32563011/>
215. Souza MS, Hallgren P, Balseiro E, Hansson LA. Low concentrations, potential ecological consequences: Synthetic estrogens alter life-history and demographic structures of aquatic invertebrates. *Environmental Pollution*. 2013;178:237–43. doi: 10.1016/j.envpol.2013.03.038
216. Hoffmann F, Kloas W. Estrogens can disrupt amphibian mating behavior. *PLoS One*. 2012;7(2). doi: 10.1371/journal.pone.0032097
217. Vandenberg GF, Adriaens D, Verslycke T, Janssen CR. Effects of 17 $\alpha$ -ethinylestradiol on sexual development of the amphipod *Hyalella azteca*. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2003;54(2):216–22. doi: 10.1016/S0147-6513(02)00030-1
218. Imai S, Koyama J, Fujii K. Effects of estrone on full life cycle of Java medaka (*Oryzias javanicus*), a new marine test fish. *Environ Toxicol Chem*. 2007;26(4):726–31. [accessed 7 Apr 2025] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17447557/>
219. Lei DQ, Huang GY, Qiu SQ, Li XP, Wang CS, Fang GZ, et al. Exposure to estrone disrupts the endocrine system of western mosquitofish (*Gambusia affinis*). *Aquatic Toxicology*. 2023;257:106457. doi: 10.1016/J.AQUATOX.2023.106457
220. Qiu X, Chen C, Shi Y, Chen K, Li M, Xu H, et al. Persistent impact of amitriptyline on the behavior, brain neurotransmitter, and transcriptional profile of zebrafish (*Danio rerio*). *Aquatic Toxicology*. 2022;245:106129. doi: 10.1016/J.AQUATOX.2022.106129

221. Orozco-Hernández JM, Gómez-Oliván LM, Elizalde-Velázquez GA, Heredia-García G, Cardoso-Vera JD, Dublán-García O, et al. Effects of oxidative stress induced by environmental relevant concentrations of fluoxetine on the embryonic development on *Danio rerio*. *Sci Total Environ*. 2022;807(Pt 3). [accessed 6 Apr 2025] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34673069/>
222. Bisesi JH, Bridges W, Klaine SJ. Effects of the antidepressant venlafaxine on fish brain serotonin and predation behavior. *Aquat Toxicol*. 2014;148:130–8. [accessed 6 Apr 2025] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24486880/>
223. Ziegler M, Eckstein H, Köhler HR, Tisler S, Zwiener C, Triebkorn R. Effects of the antidepressants citalopram and venlafaxine on the big ramshorn snail (*Planorbium corneum*). *Water (Switzerland)*. 2021;13(13):1722. [accessed 6 Apr 2025] Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4441/13/13/1722/htm>
224. Stoczynski L, van den Hurk P. Effects of selective serotonin reuptake inhibitor sertraline on hybrid striped bass predatory behavior and brain chemistry. *Aquatic Toxicology*. 2020;226. doi: 10.1016/j.aquatox.2020.105564
225. Heyland A, Bastien T, Halliwushka K. Transgenerational reproductive effects of two serotonin reuptake inhibitors after acute exposure in *Daphnia magna* embryos. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*. 2020;238:108875. doi: 10.1016/J.CBPC.2020.108875
226. Bossus MC, Guler YZ, Short SJ, Morrison ER, Ford AT. Behavioural and transcriptional changes in the amphipod *Echinogammarus marinus* exposed to two antidepressants, fluoxetine and sertraline. *Aquatic Toxicology*. 2014;151:46–56. doi: 10.1016/J.AQUATOX.2013.11.025
227. Sehonova P, Hodkovicova N, Urbanova M, Örn S, Blahova J, Svobodova Z, et al. Effects of antidepressants with different modes of action on early life stages of fish and amphibians. *Environmental Pollution*. 2019;254:112999. doi: 10.1016/J.ENVPOL.2019.112999

## Anexos

### Anexo 1

**Tabela 4:** Estudos dos efeitos de vários fármacos em diversas espécies aquáticas

Classe terapêutica	Fármacos	Espécie	Concentrações testadas	Tempo de exposição	Efeitos	Ref
Anti-inflamatórios	Ibuprofeno	Peixe <i>Cyprinus carpio</i>	1,5; 3,0; 4,5; 6,0; 7,5; 9,0; 11,5 (mg/L)	96 h	Efeito teratogênico: maior mortalidade dos oócitos e atraso na eclosão. Atraso no desenvolvimento embrionário e malformações embrionárias.	(201)
		Peixe <i>Danio rerio</i>	10; 100; 1000 (mg/L)	14 dias	Efeitos genotóxicos: interrupção da produção de gonadotrofinas. Aumento do nível de transcrição dos genes envolvidos na aceleração da gametogênese, maturação dos oócitos nas fêmeas e espermatogênese nos machos.	(202)
		Molusco <i>Dreissena polymorpha</i>	1,0; 9,0; 35,0(nM)	96h	Stress oxidativo: aumento dos níveis de atividade da superóxido dismutase, catalase, glutathiona peroxidase e glutathiona-S-transferase.	(203)
		Crustáceo <i>Daphnia magna</i>	0,0005; 0,005; 0,05 (mg/L)	21 dias, 6h	Stresse oxidativo: a indução de enzimas antioxidantes glutathiona-S-transferase, superóxido dismutase e catalase.	(204)

					Perturbação da reprodução: diminuição significativa do número total de ninhadas por fêmea, do comprimento do corpo e da taxa de crescimento intrínseco.	
Diclofenac	Alga <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	20,0 (mg/L)	96h		Atraso no crescimento	(205)
	Peixe <i>Cyprinus carpio</i>	1,25; 2,5 e 5,0 (mg/L)	21 dias		Deformações: alterações histopatológicas, fígado e rim. As lesões incluíam necrose de células epiteliais.	(206)
	Embriões de peixes <i>Danio rerio</i>	12,5(mg/L)	48h		Stress oxidativo: desregulação das atividades cinase. Distúrbios metabólicos: desregulação da gliconeogénese e metabolismo lipídico.	(207)
	Molusco <i>Perna perna</i>	20,0; 200,0; 2000,0 (ng/L)	48, 96h		Efeitos genotóxicos: danos no ADN. Diminuição significativa da estabilidade da membrana lisossómica. Regulação positiva da expressão génica. Inibição da COX no tecido lesado	(208)
Naproxeno	Alga <i>Scenedesmus quadricauda</i>	101,5 (mg/L)	72h		Inibição do crescimento	(209)
	Peixe <i>Danio rerio</i>	1,0; 100,0 (mg/L)	14 dias		Expressão génica: regulação positiva da expressão génica.	(210)

					Distúrbios do metabolismo: regulação positiva da atividade da glutaciona-S-transferase afetando o mRNA da glutaciona-S-transferase P2 no intestino.	
		Crustáceo <i>Hyalella azteca</i>	76,6; 339,2 (mg/kg)	48h	Efeito de genotoxicidade: danos no ADN. Stresse oxidativo: aumento da atividade de SOD e CAT.	(211)
		Molusco <i>Elliptio complanata</i>	0,6 a 23,0(mg/L)	24h	Efeitos imunotóxicos. Atividade fagocítica, atividade intracelular de esterase, adesão celular e peroxidação lipídica	(212)
Hormonas	17 $\alpha$ -etimestradiol	Peixe <i>Heterandria formosa</i>	0; 5 Ou 25 (ng/L)	8 meses	Observou-se uma redução da fecundidade, bem como da taxa de sobrevivência. Verificou-se também um atraso no desenvolvimento, e uma redução do sucesso reprodutivo que se intensifica nas gerações seguintes.	(213)
		Peixe <i>Oncorhynchus mykiss</i>	1,5 e 5,5 ng/L	Mais de 130 dias	A exposição prolongada afetou em ambas as concentrações parâmetros reprodutivos como os níveis de mRNA dos recetores de vitelogenina. Também alterou os níveis de mRNA de vários genes imunológicos afetando a resposta imunitária.	(214)
		Crustáceos <i>Eudiptomus gracilis</i> e	10; 100 e 1000 (ng/L)	14 dias	Para <i>Eudiptomus gracilis</i> verificou-se uma diminuição da atividade da glutaciona-S-transferase em todas as concentrações utilizadas.	(215)

		<i>Mesocyclops luckarti</i>			Para <i>Mesocyclops luckarti</i> ocorreu uma diminuição da atividade da enzima glutationa-S-transferase apenas nas duas concentrações mais elevadas. Também com 1000ng/L verificou-se uma redução da atividade da enzima acetilcolinesterase.	
		Anfíbio <i>Xenopus laevis</i> (machos)	0,296; 2,96; 29,64; (ng/L) 2,96 e 296,4 (µg/L)	96h	Todas as concentrações utilizadas perturbam o acasalamento pois diminuem o despertar sexual dos machos observado pela diminuição das vocalizações de anúncio e pelo aumento de vocalizações do tipo “rasping”, indicativas de baixa excitação sexual.  Nas vocalizações de anúncio verificou-se redução da duração e da frequência bem como da intensidade do som.	(216)
		Crustáceo <i>Hyaella azteca</i>	0,1-10 (µg/L)	245 dias	Os machos desenvolveram segundos gnatópodes mais pequenos  Observara-se aberrações histológicas no trato reprodutor como indicações de hermafroditismo, perturbações da maturação das células germinativas e perturbações da espermatogénese, nos machos	(217)
	Estrona	Peixe <i>Oryzias javanicus</i>	39, 198, 484, 1.188 e 3.701 (ng/L)	239 dias	A fertilidade e o número de ovos produzidos por <i>Oryzias javanicus</i> diminuí com as duas concentrações mais altas	(218)

	Estrona	Peixe <i>Gambusia affinis</i>	0; 25,4; 143; 740 e 4300 (ng/L)	119 dias	A exposição a concentrações ambientalmente relevantes de estrona (143 e 740 ng/L) levou a uma feminização dos esqueletos e das barbatanas anais dos machos.  A exposição a 740 e 4300 ng/L de estrona aumentou a proporção de espermatozóitos maduros nas fêmeas, e a exposição a 143 e 740 ng/L diminuiu a proporção de espermatozóitos maduros nas fêmeas e nos machos.	(219)
Antidepressivos	Amitriptilina	Peixe <i>Danio rerio</i>	2.5 e 40 (µg/L)	7 dias	Alterações na atividade locomotora  A biossíntese de glicanos e a taxa de metabolismo foram significativamente afetadas  Irregularidades no ritmo circadiano e na orientação axonal em amostras cerebrais	(220)
	Fluoxetina	Peixe <i>Danio rerio</i>	5-40 (ng/L)	96 h	Os efeitos induzidos foram edema pericárdico, atraso na eclosão, alterações da coluna vertebral e malformações craniofaciais	(221)
	Venlafaxina	Peixe <i>Morone saxatilis x Morone chrysops</i>	0-500 (µg/L)	6 dias	O comportamento de predação foi afetado, mostrando um aumento no tempo de captura das presas	(222)
	Citalopram e Venlafaxina	Caracol <i>Planorbarius corneus</i>	1-1000 (µg/L)	29 dias	Redução do peso	(223)

					Reações tecidulares no hepatopâncreas dos caracóis devido à exposição ao citalopram (1000 µg/L) Descolamento da sola dos caracóis expostos à venlafaxina (100 µg/L e 1000 µg/L)	
Sertralina	Peixe <i>Morone saxatilis x Morone chrysops</i>	4,5; 35,4 e 96,8 (µg/L)	6 dias		Redução dos níveis de serotonina no cérebro Aumento do tempo de predação	(224)
Sertralina	Crustáceo <i>Daphnia magna</i>	100-1000 (ng/L)	7 meses		A frequência cardíaca diminuiu O tamanho médio da descendência foi reduzido ao longo das gerações Aumento transitório da formação de estruturas de resistência ( <i>ephippia</i> )	(225)
Fluoxetina Sertralina	Crustáceo <i>Echinogammarus marinus</i>	0,001-1 (µg/L)	1h, 1 dia e 8 dias		Verificou-se uma redução significativa da velocidade de movimentação após 1h de exposição à sertralina a 0,01 µg/L e após 1 dia de exposição à fluoxetina a 0,001 µg/L	(226)
Sertralina	Anfíbio <i>Xenopus tropicalis</i>	0,1; 1; 10; 100; 1000 (µg/L)	48h		Verificou-se alterações na natação, bem como efeitos letais nos embriões	(227)