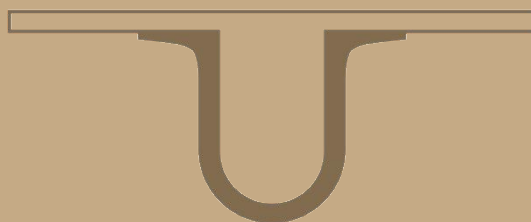




UNIVERSIDADE DE
COIMBRA



Carla Marlene Pedro Ferreira

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Avaliação do Risco Ambiental de Anti-inflamatórios Não Esteroroides em Estações de Tratamento de Águas Residuais” referentes à Unidade Curricular Estágio, sob a orientação do Professor Dr. André Monteiro Pais Teixeira Pereira, da Dra. Joana Margarida Monteiro Carneiro Gonçalves Vinha e do Dr. Ricardo Manuel Simões Andrade e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2018

Estágio Curricular

Carla Marlene Pedro Ferreira

Tese e Relatórios de Estágio no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas orientados pelo Professor Dr. André Monteiro Pais Teixeira Pereira, Dr.^a Joana Margarida Monteiro Carneiro Gonçalves Vinha e Dr. Ricardo Manuel Simões Andrade e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Setembro de 2018

Eu, Carla Marlene Pedro Ferreira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2013170292, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Avaliação do Risco Ambiental de Anti-inflamatórios Não Esteroides nas Estações de Tratamento de Águas Residuais” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 7 de Setembro de 2018

Carla Marlene Pedro Ferreira

Agradecimentos

Findados estes 5 anos, sinto o dever e a necessidade de expressar o meu agradecimento a todos aqueles que, direta e indiretamente, me apoiaram e incentivaram durante todo o meu percurso, que culminou nesta etapa final.

Agradeço, desde já, ao Professor Doutor André Pereira pela orientação, disponibilidade, compreensão e conhecimentos transmitidos.

A toda a equipa da Owlpharma que me acolheram da melhor forma e me mostraram o que é ter motivação e gosto pelo que se faz. Aproveitando para agradecer à Isabel, que durante 3 meses me ensinou o verdadeiro significado de trabalho de equipa.

Aos membros da Farmácia Ribeiro (Dr^a Joana, Andreia, Miguel, Carlos, Susana, Isabel e Filipe) pela disponibilidade, auxílio e paciência que depositaram em mim. Confiaram sempre nas minhas capacidades e fizeram-me sentir parte da equipa, por isso, fico profundamente agradecida.

Aos meus amigos da Faculdade, que em 5 anos se tornaram família: Marina, Jéssica, Viktoriya, Anita, Tânia, Stéphanie e Jorginho. Por me compreenderem como ninguém e por me ajudarem incansavelmente.

Ao Dinis, que em tão pouco tempo, demonstrou tanta paciência e apoio.

Aos de sempre: Tita, Sara, Carolina, Mariana, Xaxa, Zé, Hélder e a toda a minha família, que estiveram sempre presentes. Foram fundamentais para que conseguisse chegar até aqui.

E, por fim, não existem palavras de agradecimento suficientes para descrever este sentimento, mas aqui vai: Pai, Mãe e Mano, muito obrigada. Esta é para vocês. Sem a vossa confiança e carinho, nada disto seria possível.

Índice

Parte I – Relatório de Estágio em Assuntos Regulamentares do Medicamento e Farmacovigilância	5
Lista de abreviaturas	6
Abstract	7
Resumo	7
1. Introdução	8
2. Análise SWOT	9
2.1. Pontos Fortes	9
2.1.1. Equipa	9
2.1.2. Contacto com as diferentes áreas	9
2.1.3. Autonomia.....	10
2.1.4. Evolução de competências informáticas, linguísticas e de pesquisa científica	10
2.2. Pontos fracos	11
2.2.1. Falta de ações formativas	11
2.2.2. Dependência das necessidades e <i>deadlines</i> dos clientes	11
2.3. Oportunidades	11
2.3.1. Adequação do MICF às perspetivas profissionais futuras	11
2.4. Ameaças	12
2.4.1. Opção por este tipo de estágios	12
3. Considerações finais	13
Parte II – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária.....	14
Lista de Abreviaturas	15
Abstract	16
Resumo	16
1. Introdução	17
2. Análise SWOT	18
2.1. Pontos Fortes	18
2.1.1. Equipa	18
2.1.2. Autonomia e confiança no estagiário	18
2.1.3. Sifarma	18
2.1.4. Gestão de stocks	19
2.2. Pontos fracos	20
2.2.1. Falha de formação ao nível de veterinária e dermocosmética.....	20
2.2.2. Dificuldades no aconselhamento.....	20
2.2.3. Falta de manipulados	21
2.3. Oportunidades	22
2.3.1. Serviços disponibilizados.....	22
2.3.2. Estagiar em fins de semana de serviços	22
2.4. Ameaças	23
2.4.1. Papel do farmacêutico na sociedade e falta de confiança nos estagiários	23
2.4.2. Falta de educação da população relativamente ao uso racional do medicamento e aos medicamentos genéricos.....	23

2.4.3. Ruturas de stock (esgotados).....	24
3. Considerações finais	25
Parte III – Monografia intitulada “Avaliação do Risco Ambiental de Anti- inflamatórios Não Esteroides em Estações de Tratamento de Águas Residuais”	26
Lista de Abreviaturas	27
Abstract	29
Resumo	29
1. Introdução	30
1.1. Origem de fármacos no ambiente aquático.....	31
1.2. Consumo de AINEs	31
1.3. Mecanismos de ação e farmacocinética dos AINEs.....	32
1.4. Propriedades físico-químicas dos AINEs	34
2. Ocorrência de AINEs em águas residuais.....	35
2.1. Metodologias analíticas utilizadas na identificação e quantificação de AINEs em ETARs.....	36
2.1.1. Metodologias analíticas para a determinação de fármacos em águas residuais, limites de deteção (LODs) e quantificação (LOQs).	37
2.2. Ocorrência de AINEs em ETARs	40
3. Remoção de AINEs em ETARs.....	43
3.1. Tipos de tratamentos de águas residuais	43
3.2. Eficácia da remoção (Fatores que afetam a eficiência de remoção)	46
4. Toxicidade dos AINEs.....	47
4.1. Toxicidade aguda e crónica.....	47
4.2. Cálculo das concentrações que não promovem efeitos tóxicos (PNECs)	49
5. Avaliação do risco ambiental	51
5.1. Cálculo dos coeficientes de risco.....	52
5.1.1. MEC.....	52
5.1.2. Quociente de risco (RQ)	53
6. Considerações finais	55
7. Referências	56

**Parte I – Relatório de Estágio em Assuntos Regulamentares do Medicamento e
Farmacovigilância**

Lista de abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

CTD – *Common Technical Document*

ERA – *Environment Risk Assessment*

FI – Folheto Informativo

HCP - *Health Care Professional*

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PSUR – Relatório Periódico de Segurança

QRD – *Quality Review of Documents*

RCM – Resumo das Características do Medicamento

RMP – *Risk Management Plan*

SMUH-ALTER – Sistema de gestão de Medicamentos de Uso Humano – submissão eletrónica de pedidos de alteração aos termos de AIM

SWOT – *Strengths, Weakness, Opportunities, Threats*

XEVMPD - *Extended EudraVigilance medicinal product dictionary*

Abstract

The opportunity to take an internship in the areas of Regulatory Drug Affairs and Pharmacovigilance is important in order to train more competent, complete and diversified health professionals. I was given the opportunity to do this internship and acquire knowledge and some experience in these possible professional opportunities.

In this report, I present a SWOT analysis of my training and development at the office where I was a trainee.

Keywords: SWOT analysis, internship, regulatory affairs, pharmacovigilance

Resumo

A oportunidade de realização de um estágio nas áreas de Assuntos Regulamentares do Medicamento e Farmacovigilância é importante para formar profissionais de saúde mais competentes, completos e diversificados. Foi-me dada a possibilidade de concretizar este estágio e adquirir conhecimentos e alguma experiência nestas possíveis saídas profissionais.

Neste relatório, apresento uma análise SWOT da minha formação e evolução no local onde estagiei.

Palavras-chave: análise SWOT, estágio, assuntos regulamentares, farmacovigilância

I. Introdução

A profissão Farmacêutica surgiu inicialmente, em Portugal, apenas como um trabalho de venda e dispensa de produtos farmacêuticos ao público. Ao longo dos anos este paradigma foi mudando e, atualmente, é possível encontrar farmacêuticos a exercer funções em várias áreas relacionadas com o medicamento ¹. Como tal decidi que seria importante para o meu percurso académico ter contacto com outras possibilidades de saídas profissionais futuras, desta forma, dentro das opções que me foram apresentadas, a área dos Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância foi a que mais me aliciou. Este interesse foi-me despertado, essencialmente, na unidade curricular Assuntos Regulamentares do Medicamento, em que abrangemos de um modo geral a sua importância, potencialidades e funcionalidades. Os Assuntos Regulamentares surgiram para garantir que os rigorosos padrões de segurança impostos pelas autoridades do medicamento, sejam cumpridos. Nesta parte do setor, o farmacêutico tem um papel fundamental em atividades do ciclo do medicamento, bem como na monitorização da utilização dos medicamentos e dispositivos médicos ².

Na hora de escolher um local de estágio, optei pela Owlpharma – Consulting, Lda., por ser uma empresa que reunia 3 das funções que me deixavam curiosidade em experimentar: Farmacovigilância, Assuntos Regulamentares e Garantia de Qualidade. A Owlpharma é uma empresa que presta serviços de consultoria no setor farmacêutico, conjuntamente com as autoridades competentes e intervindo em todas as fases do circuito do medicamento e produtos farmacêuticos ³. Foi fundada em 2013, sendo inicialmente localizada na incubadora Instituto Pedro Nunes (associação que se dedica ao apoio científico e tecnológico a empresas inovadoras e em fase de crescimento) ⁴. No entanto, devido ao crescimento que a Owlpharma demonstrou nos últimos anos, houve necessidade de mudar de instalações, dentro da cidade de Coimbra, para obter melhores condições, nomeadamente as condições necessárias à prestação de serviços com qualidade.

Com este relatório pretendo dar a conhecer os noções adquiridas e as atividades desenvolvidas ao longo dos 3 meses de estágio na Owlpharma e sob orientação do Dr. Ricardo Andrade, este será apresentado na forma de uma análise SWOT, onde serão traçados os pontos fortes (Strengths), pontos fracos (Weakness), oportunidades (Opportunities) e ameaças (Threats).

2. Análise SWOT

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Equipa

A equipa é constituída por 12 pessoas, que estão divididas pelas diferentes áreas de serviços da empresa (Farmacovigilância, Assuntos Regulamentares e Gestão e Garantia de Qualidade). O trabalho é distribuído entre os vários membros e cada um é responsável por determinadas tarefas, sendo que, sempre que necessário ajudam-se mutuamente. Um dos aspetos a realçar, foi o excelente acolhimento e auxílio prestado ao longo do período de estágio por todos os membros da equipa. Mostrando-se disponíveis para tirar dúvidas, ouvir sugestões e formar-me da melhor maneira possível, por outro lado, também se mostraram muito tolerantes aos erros por mim cometidos, apesar de ter realizado todas as tarefas com profissionalismo e estando sempre consciente das minhas limitações e capacidades. Ademais, foi sentida a motivação, ambiente tranquilo e dinamismo que a entidade patronal incentiva.

2.1.2. Contacto com as diferentes áreas

Ao longo do período de estágio curricular pude contactar com todas as áreas com que a Owlpharma trabalha, através das tarefas que realizei para cada uma delas. O contacto com estes departamentos permitiu-me desenvolver conhecimentos diversificados. Realço em baixo algumas das atividades desenvolvidas durante o meu estágio.

Contacto com a Área da Farmacovigilância:

- Participação na realização de Relatórios Periódicos de Segurança (PSUR);
- Redação de cartas de apresentação para as Autoridades Regulamentares devido a atualizações nas “Brochuras de Informação de Segurança” (*Health Authority cover letter* e *HCP cover letter for mass mailing*);
- Participação na realização de um Risk Management Plan (RMP);

Contacto com a Área dos Assuntos Regulamentares

- Elaboração de um portfólio de produtos e respetivos fabricantes, através da consulta de cadeias de fabrico na plataforma online do INFARMED (SMUH-ALTER);
- Preparação de formulários de pedidos de Autorizações de Introdução no Mercado (AIM) e pré-submissões dos pedidos na plataforma SMUH-AIM no INFARMED;

- Pesquisa e organização de informação relacionada com a legislação aplicável aos Dispositivos Médicos a nível europeu;

- Tradução, revisão e preparação de Folhetos Informativos, Resumo das Características do Medicamento, Rotulagens e atualizações segundo o formato QRD;

- Revisões de *artworks* de FIs e Rotulagens;

- Formação na plataforma XEVMPD;

- Organização informática de um CTD de acordo com nomenclatura exigida;

- Colaboração na preparação de um Environmental Risk Assessment (ERA);

- Testes de legibilidade;

Contacto com a Área de Gestão e Garantia de Qualidade

- Pesquisa bibliográfica relevante de acordo com um *template* de pesquisa, para colaborar na realização de um relatório acerca do cálculo de concentrações de impurezas nos medicamentos.

2.1.3. Autonomia

Na Owlpharma apesar de ter havido sempre uma supervisão por parte do meu orientador e colegas de equipa, desde logo que me foi dada uma certa autonomia, não sendo apenas um estágio observacional. As tarefas eram-me atribuídas, com uma explicação sobre como devíamos proceder e quais as atividades a realizar, e depois era-nos dada a liberdade para as melhor executarmos. Isto contribuiu para que adquirisse prática e experiência, dando-me, simultaneamente, espaço para aplicar os meus conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do mestrado. Considero que este fenómeno incutiu o sentido de responsabilidade necessário para o meu futuro profissional.

2.1.4. Evolução de competências informáticas, linguísticas e de pesquisa científica

Este estágio permitiu-me desenvolver algumas competências específicas e que considero relevantes para o meu futuro, bem como, para a realização da presente monografia e respetivos relatórios de estágio. Como tal, gostaria de referir as aptidões adquiridas ao nível informático, com a ajuda dos colegas, consegui desenvolver técnicas ao nível do programa do Word, do Excel e do PDF que antes me eram desconhecidas. Por outro lado, o desenvolvimento da minha capacidade linguística inglesa foi, sem dúvida, um dos pontos fortes

do estágio, uma vez que, me permitiu praticar e contactar com termos mais técnicos e específicos das áreas das ciências e do medicamento. Por fim, a pesquisa bibliográfica foi outra das competências em que mais evolui, nomeadamente, ao nível da seleção de informação com qualidade, da acessibilidade à mesma e, ainda, da organização de dados.

2.2. Pontos fracos

2.2.1. Falta de ações formativas

Apesar de termos recebido formações sobre a realização de Testes de Legibilidade e de como utilizar o XEVMPD, nenhuma formação mais abrangente nos foi prestada durante o nosso estágio. Portanto, acho que na minha chegada à Owlpharma faltou uma introdução e apresentação da empresa e serviços prestados, bem como, formações posteriores nas diferentes áreas de consultoria da empresa. Penso que estas formações seriam essenciais para a contextualização nas tarefas e para diminuir a margem para erros, considero esta situação como uma lacuna no plano de estágios praticado.

2.2.2. Dependência das necessidades e *deadlines* dos clientes

A Owlpharma, como uma empresa de consultoria, depende das requisições dos seus serviços por partes dos clientes, pelo que, as tarefas que eram delegadas aos estagiários dependiam, essencialmente, das necessidades dos seus clientes. Se por vezes tínhamos vários trabalhos para executar e com prazos mais limitados, outras vezes, não existia nada que pudéssemos fazer durante o horário de estágio, pelo que nessas alturas fomos preenchendo o nosso tempo com trabalhos e pesquisas para atividades fora do âmbito do estágio. Sublinhando que este tipo de situações ocorreu, apenas, pontualmente.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Adequação do MICF às perspetivas profissionais futuras

Durante o meu estágio na Owlpharma, senti que os conhecimentos adquiridos foram bastantes, que me deram a perceção da realidade da consultoria no setor farmacêutico e a sua compreensão interna. Por conseguinte, sem a realização deste estágio nunca teria conhecido esta realidade, o que evidencia a importância dos estágios nas diferentes áreas alternativas das

Ciências Farmacêuticas. Um contacto próximo e direto com estes contextos profissionais, permite ao aluno perceber as suas vantagens e desvantagens, tornando-se benéfico da seguinte forma: dá a oportunidade de compreender as exigências dos seus futuros empregadores em áreas distintas, contactar e perceber o dia-a-dia decorrido neste tipo de saídas profissionais e perceber de que forma está o setor na atualidade e quais os seus mecanismos. Desta forma, tornamo-nos profissionais mais completos, mais diversificados e com características para nos destacarmos na realidade da empregabilidade, que se torna, cada vez mais, competitiva.

2.4. Ameaças

2.4.1. Opção por este tipo de estágios

Na minha opinião, a escolha por um estágio em Assuntos Regulamentares do Medicamento e Farmacovigilância apesar de ser uma oportunidade para o meu percurso e futuro, pode também ser vista como uma ameaça. No sentido em que, da forma como os estágios curriculares estão estruturados, de momento, ao optar por este tipo de estágios, o tempo entre a apresentação da monografia e relatórios é mais curto do que se optasse apenas pelo estágio em Farmácia Comunitária e Farmácia Hospitalar. Isto apresenta-se desde logo como um obstáculo a quem pretende ingressar por outras alternativas, não havendo uma uniformidade de oportunidades. É necessário homogeneizar esta questão, uma vez que é do interesse da Faculdade de Farmácia que os alunos realizem este tipo de estágios.

3. Considerações finais

Ao longo do mestrado o dia-a-dia e a dinâmica interna de uma empresa farmacêutica foram uma realidade abstrata para mim. Enquanto estudantes só nos é percebida a ideia geral do que é o setor farmacêutico nos seus diferentes ramos, sendo que a maioria das vezes essa ideia não corresponde à realidade. Nesse sentido, o meu estágio curricular na Owlpharma – Consulting, Lda. conseguiu não só contextualizar-me no setor, como também, me abriu portas e projetou perspectivas futuras. Em relação aos Assuntos Regulatórios e Farmacovigilância, confirmei que são uma área muito importante no mundo farmacêutico. Deste modo, garantem que todos os produtos farmacêuticos e dispositivos médicos tenham a documentação adequada e que obedeçam às inúmeras regulamentações, necessárias para que possam ser integrados com qualidade e segurança no mercado. A frequência do estágio foi de 3 meses, sendo na minha opinião, um período suficiente para perceber um pouco do que abrange esta área e tendo desempenhado funções nos diversos departamentos.

Sendo assim, termino o meu percurso académico com uma visão diferente da atividade do farmacêutico no mundo profissional. Ao longo desta etapa adquiri novas competências e melhorei a minha auto-confiança.

Parte II – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas

DCI - Denominação Comum Internacional

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MM – Medicamento Manipulado

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

SWOT - *Strengths, Weakness, Opportunities, Threats*

Abstract

The execution of an internship in community pharmacy is mandatory for the completion of the MICEF study cycle. In this matter, trainees acquire the necessary competences for the exercise of the pharmaceutical career, forming students more complete, competent and enabled to deal with the situations and challenges faced daily in a pharmacy. The community pharmacist is responsible for the appropriate indication of pharmaceuticals, as well as, for promoting health and rational use of medicines.

In this report I make a SWOT analysis of my internship in community pharmacy, describing how it contributed to my training and skills acquisition.

Keywords: SWOT analysis, community pharmacy, pharmacy

Resumo

A realização de um estágio em farmácia comunitária é obrigatória para a conclusão do ciclo de estudos do MICEF. Desta forma, os estagiários adquirem as competências necessárias para a execução da carreira farmacêutica, formando alunos mais completos, competentes e habilitados a lidar com as situações e desafios enfrentados diariamente numa farmácia.

O farmacêutico comunitário é responsável pela indicação, consciente e adequada, de produtos farmacêuticos, bem como, pela promoção da saúde e uso racional do medicamento. Neste relatório faço uma análise SWOT do meu estágio desenvolvido em farmácia comunitária, descrevendo de que forma este contribuiu para a minha formação e aquisição de competências.

Palavras-chave: análise SWOT, farmácia comunitária, farmácia

I. Introdução

Segundo a Diretiva 2013/55/EU do Parlamento Europeu do Conselho de 20 de Novembro de 2013 e o Regulamento 856/2015 de 18 de Dezembro, é necessária a realização de um Estágio Curricular, que se encontra enquadrado no plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, para, assim, se obter o grau ou diploma de Farmacêutico^{5,6}. Sendo que a realização de um Estágio em Farmácia Comunitária é exigida, regendo-se por um conjunto de normas estabelecidas nas *Normas Orientadores da Unidade Curricular “Estágio” 2017/2018*, ao nível da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Como tal, o meu estágio iniciou-se no dia 3 de Abril de 2018, e o local escolhido para a realização da última etapa do meu ciclo de estudos foi a Farmácia Ribeiro, tendo findado no dia 27 de Julho.

A Farmácia Ribeiro, localizada na vila de Lousada, está aberta ao público há 118 anos. Esta foi aberta pelo Sr. Ribeiro, que deu nome à farmácia. Entretanto, após passar por várias gerências e tendo mudado de instalações uma vez, desde a sua abertura, a Farmácia Ribeiro foi assumida pela atual gerência.

A escolha da Farmácia Ribeiro partiu inicialmente pela indicação de uma Colega do mestrado, que teria, anteriormente, realizado um estágio de verão e que me terá dado boas referências à cerca da farmácia. Outra das razões foi o facto de a farmácia ter como missão a prestação de serviços de elevada qualidade, procurando satisfazer as necessidades dos clientes, através de processos responsáveis e íntegros. Além disso, a farmácia localiza-se no Conselho onde habito (proporcionando facilidade de deslocação) e está integrada num meio que possibilita um ambiente e tipo de utentes dinâmico e variado.

Com este relatório de estágio pretendo descrever e informar de que forma o meu estágio foi orientado e os conhecimentos que obtive com esta experiência. Tal como é requerido pelas Normas Orientadoras de estágio da FFUC, o relatório será apresentado em forma de análise SWOT, onde serão traçados os pontos fortes (Strengths), pontos fracos (Weakness), oportunidades (Opportunities) e ameaças (Threats), relativos a estes 4 meses.

2. Análise SWOT

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Equipa

A equipa é constituída por 2 farmacêuticas e 6 técnicos, esta manifestou-se desde o início muito acolhedora. Foi notória a entreatura e ambiente familiar que existe entre os elementos, o que se fez sentir, não só na forma como me integraram nas diferentes tarefas e procedimentos normais de uma farmácia, mas também na medida em que sempre se mostraram disponíveis para esclarecer as dúvidas que me foram surgindo durante os atendimentos, e que se revelaram ser bastantes.

Outro aspeto que se destaca é a permanência de alguns dos funcionários há vários anos na farmácia, que foi importante para a minha experiência, na medida em que, me permitiu valorizar a fidelização e perceber de que forma posso criar uma relação com o utente.

2.1.2. Autonomia e confiança no estagiário

Apesar de ter iniciado o meu estágio apenas a exercer tarefas na área do armazém (armazenamento e o envio e receção de encomendas), o que vai de acordo com o plano de estágio da Farmácia Ribeiro, desde o início que toda a equipa depositou confiança em mim. Assim sendo, o crescimento e a responsabilidade, foram aumentando, à medida que o grau de dificuldade e a complexidade das tarefas também aumentavam. De maneira que, nas situações em que havia algum equívoco da minha parte, os meus orientadores explicavam-me, de forma clara e sem repreensões, de que maneira errei e como poderia resolver o problema. Desde cedo que iniciei o meu atendimento ao público de forma mais autónoma, tendo-se revelado essencial para ganhar mais segurança na minha capacidade de aconselhamento e indicação farmacêutica e, ainda, para aprender a lidar com situações não planeadas.

2.1.3. Sifarma

O programa informático utilizado na Farmácia ribeiro é o Sifarma. Este software é uma ferramenta de trabalho indispensável para as várias atividades diárias que se exercem numa farmácia de oficina, nomeadamente: gestão de compras e vendas; gestão de stocks; receção e gestão de encomendas; devoluções; informação relativa aos clientes e ao seu

histórico; informação científica dos produtos farmacêuticos (posologia, indicações, reações adversas e contra-indicações, composição qualitativa e quantitativa); controlo de prazos de validade; gestão de receituário e gestão contabilística e financeira.

O meu período de estágio compreendeu uma fase de mudança ao nível do Sifarma, uma vez que, foi introduzida uma nova versão Sifarma Módulo de Atendimento na farmácia, que a partir de 2019 será o substituto do Sifarma 2000. Pelo que, tive a oportunidade de trabalhar e ter formação acompanhada em ambos os programas. Inicialmente, trabalhei apenas com o antigo programa informático, visto que, o novo Sifarma é apenas um projeto piloto, o qual está a ser desenvolvido e que apresenta ainda alguns aspetos a ser melhorados. No entanto, o novo Sifarma contém as antigas características, e ainda alguns aspetos aperfeiçoados, inclusive uma maior facilidade na faturação e gestão de documentos de faturação, agilidade para retroceder a venda (evitando anulações), simplicidade nas ferramentas para o acompanhamento do utente (criar ficha de cliente e acesso ao histórico do utente), etc. Com isto, adquiri uma certa versatilidade para o meu futuro profissional na área do atendimento.

2.1.4. Gestão de stocks

A farmácia recorre a encomendas diárias de modo a garantir uma reposição de stock que preencha as necessidades dos seus clientes, repondo os produtos vendidos ao longo do dia e, ainda a encomendas instantâneas para satisfazer os pedidos que vão sendo feitos e que não fazem parte do stock habitual. A Farmácia Ribeiro garante o aprovisionamento essencial, tendo em conta um stock mínimo e um stock máximo definido para cada produto, e avaliando esse stock mínimo e máximo conforme a saída do produto, assim, se consegue manter os produtos disponíveis para o as utentes, sem que haja empatamento de capital. A Farmácia Ribeiro está ligada a 2 outras farmácias que estão sob uma gerência familiar, localizadas relativamente nas mediações, desta forma há uma certa facilidade no empréstimo de medicamentos esgotados e/ou encaminhamento do doente para essas farmácias, em casos urgentes de falta de determinados medicamentos. Para além disso, a farmácia Ribeiro tem capacidade de manter um volume de stock dos produtos rateados relativamente grande, tendo o cuidado de acompanhar os produtos que estão prestes a esgotar e quando é que estes deixam de estar esgotados, para realizar encomendas e compensar a sua falta. Isto revela-se especialmente relevante para contornar os problemas associados à rutura de stocks nacionais

e para fidelizar os novos clientes que se recorrem às suas instalações, por falta de medicamentos noutras farmácias.

As encomendas são feitas a vários distribuidores grossistas, para que haja uma gestão financeira favorável, ao mesmo tempo, que melhor se reponde às necessidades dos utentes. A Farmácia Ribeiro escolhe os seus fornecedores tendo em conta: o preço e as condições de fornecimento, os que apresentam uma maior flexibilidade e frequência de entregas, os que detêm os processos de devolução mais simples, melhor facilidade na resolução de prazos de validade, e os que melhor controlam as falhas de stock.

Para além disto, apercebi-me da boa relação que a equipa e gerência mantêm com os seus fornecedores e delegados, de forma a melhorar a comunicação entre as duas partes.

2.2. Pontos fracos

2.2.1. Falha de formação ao nível de veterinária e dermocosmética

Pelo facto de ter de recorrer varias vezes aos meus colegas ou de procurar informação para melhor conseguir aconselhar o doente em produtos de veterinária, considero que o aconselhamento em veterinária é um dos pontos fracos da minha formação. Uma vez que, na Farmácia Ribeiro os casos de veterinária eram, na maioria, relacionados com animais domésticos (cães e gatos), e ainda assim, senti que me faltava o conhecimento e formação básicos acerca dos produtos disponíveis no mercado e de que forma podem ser utilizados.

Na dermocosmética, apesar de o MICF despende de uma unidade curricular relacionada com esta área, esta foca-se ao nível da formulação dos produtos e não na fisiopatologia e tratamento de doenças e problemas dermatológicos, faltando o conhecimento dos produtos no mercado e de que forma estes podem ser indicados.

Desta forma, apercebi-me que perdi algumas oportunidades de venda e de fidelização dos clientes, no momento de recomendação deste tipo de produtos.

2.2.2. Dificuldades no aconselhamento

Apesar de achar que o MICF é um curso bastante completo e que nos prepara muito bem a nível teórico e de conhecimento científico na nossa área, senti, ao longo do estágio, que existem algumas lacunas no seu plano de estudos e na forma como somos preparados para praticar a nossa profissão no dia-a-dia. Uma das principais falhas é, na minha opinião, no

atendimento ao público e na aplicação dos nossos conhecimentos teóricos a casos reais. Isto afetou a minha credibilidade e confiança em várias situações de atendimento. Este fenómeno foi sendo colmatado com a ajuda da equipa e da minha orientadora, que me ajudaram sempre que se apercebiam das minhas dificuldades, e visto que, nunca tive problemas em recorrer ao seu auxílio, diminuindo assim a margem para erros.

Do meu ponto de vista como estagiária, investir numa unidade curricular em que nos sejam apresentados casos clínicos reais e simuladas situações que possam surgir numa farmácia, seria uma forma bastante pedagógica de nos ensinar a lidar com este tipo de situações e contextualizar-nos melhor no ambiente profissional. Contando que seria importante focar, essencialmente, em casos de MNSRM e casos de auto-medicação, usando a linguagem e expressões mais recorrentes dos clientes.

Outro dos entraves que notei durante a fase de aconselhamento foi a denominação DCI, isto é, fazer a ligação do nome do princípio ativo ao nome comercial do medicamento. Ao longo do mestrado apenas temos contacto com a nomenclatura dos princípios ativos, desta forma, não conseguimos associar, de imediato, qual o medicamento de marca que está associado a uma determinada molécula. Isto, dificultou a minha prática na medida em que aumentava, por vezes, o tempo dispensado no atendimento. Da mesma forma, na maioria dos casos, não temos conhecimentos sobre todas as formulações e formas farmacêuticas existentes, para determinados princípios ativos e a posologia habitual de grande parte dos medicamentos, também nos é desconhecida. No entanto, estes obstáculos foram sendo ultrapassados com a experiência, com a ajuda do sistema informático e, desde logo, com o trabalho desenvolvido no início do estágio, no armazém e encomendas.

2.2.3. Falta de manipulados

Apesar das receitas de MM terem vindo a diminuir e não ser frequente a aquisição deste tipo de medicamentos, ainda me foram apresentadas algumas receitas de MM das áreas de dermatologia e pediatria. Assim, considero que a falta de produção de MM na Farmácia Ribeiro foi uma lacuna na minha formação. Não me sendo dada a oportunidade de fabricação destes produtos, nem de ter contacto com a legislação e regras de preparação.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Serviços disponibilizados

A farmácia tem um ambiente bastante dinâmico, pelo que, novos serviços são disponibilizados aos seus utentes constantemente. Durante a minha estadia na farmácia Ribeiro, tive a oportunidade de realizar testes e análises bioquímicas várias vezes e de assistir à administração de vacinas. Para além disto, outros serviços mais abrangentes foram fornecidos, com a presença de especialistas das áreas, que em datas específicas se dirigiam à farmácia para realizar alguns tratamentos, fazer consultas e aconselhamento dos seus produtos. Como por exemplo, todas as semanas a Farmácia Ribeiro tem uma nutricionista que consulta e acompanha os seus utentes, revelando-se um serviço bastante procurado pelos clientes. Para além disso, várias conselheiras de determinadas marcas cosméticas foram regularmente à farmácia para orientar os utentes no uso dos seus produtos. Realizaram-se, também, ecografias 3D e aconselhamento a grávidas. Estes serviços têm uma opinião positiva por parte dos utentes e são cada vez mais procurados, revelando-se, assim, uma oportunidade para a farmácia de atrair clientes e aumentar a sua rentabilidade. Para além de que, foi uma oportunidade para mim, de contactar com áreas mais abrangentes da farmácia comunitária.

2.3.2. Estagiar em fins de semana de serviços

Revelou-se enriquecedor para a minha aprendizagem a oportunidade de trabalhar em fins de semana de serviço. Isto porque, me deparei com casos e um tipo de público diferentes dos que apareciam diariamente.

Os utentes que recorriam à farmácia, ao sábado, especialmente, procuravam mais o aconselhamento do farmacêutico e pertenciam a um grupo de pessoas com uma faixa etária mais variada, sendo diferentes dos que apareciam durante a semana e dias de trabalho. Estes últimos eram doentes mais idosos que lá se dirigiam para comprar medicação crónica. Ao domingo a maioria da medicação dispensada era sujeita a receita médica e entregue a doentes que se tinham deslocado do hospital.

2.4. Ameaças

2.4.1. Papel do farmacêutico na sociedade e falta de confiança nos estagiários

Ainda que a nossa classe seja respeitada pela população, o farmacêutico, por vezes, ainda é visto como um simples vendedor de produtos farmacêuticos, tendo apenas a função de dispensar o medicamento. Por conseguinte, é preciso demonstrar aos utentes que o trabalho de um farmacêutico vai para além disto, que o farmacêutico é o especialista do medicamento e que somos profissionais de saúde habilitados e competentes, para assim, a sociedade valorizar mais o nosso papel e a prestação de serviços para a comunidade. Deparei-me mais com este problema, quando devido à falta de conhecimento da população em certas questões do medicamento e às fontes de informação não fidedignas, o aconselhamento que prestava era descredibilizado pelos utentes.

Apesar da minha falta de prática, tentei sempre recorrer à ajuda da minha orientadora e dos colegas, para reduzir ao máximo os erros cometidos e melhorar o atendimento prestado. Contudo, mesmo assim, houve casos em que utentes se recusaram a ser atendidos por mim ou se mostraram céticos ao meu aconselhamento, por ser estagiária. Estas situações revelam-se uma ameaça à minha evolução e à aquisição de experiência. No entanto, tentei sempre lidar com isto da forma mais profissional possível, e tentei evitar que isto afetasse a confiança no meu trabalho.

2.4.2. Falta de educação da população relativamente ao uso racional do medicamento e aos medicamentos genéricos

O uso racional do medicamento é um problema de primeira ordem hoje em dia, algo que foi experienciado durante o meu estágio. Foram muitos os casos de utentes que tentaram adquirir medicamentos sem receita médica, incluindo antibióticos e psicotrópicos. Na maioria das vezes, os utentes achavam que a receita médica existe, apenas, para reduzir o preço a pagar pelos medicamentos, desvalorizando a sua importância no controlo do consumo de medicamentos, na redução da auto-medicação e das leis de prescrição. Poucos utentes estavam alertados para problemáticas como: a resistência a antibióticos ou os efeitos causados pelo consumo não controlado de ansiolíticos, sendo que é a responsabilidade do farmacêutico informar a população e educá-la neste sentido.

Por outro lado, existiu ainda a questão dos medicamentos genéricos e de marca. Antes de realizar o estágio achava que os utentes estavam mais informados a cerca deste tópico, no entanto, foram muitas as situações em que os utentes se recusavam a levar determinados medicamentos por estes não serem de marca. Esta situação, constata uma ameaça económica, não só para o Estado, como para os próprios utentes. Para além disto, muitas das vezes estas situações fazem com que os clientes fiquem sem a sua terapêutica apenas, porque não existem as marcas ou o tipo laboratórios que levam regularmente. É empírico familiarizar os clientes com as várias opções de genéricos que existem, informá-los sobre o que são e quais as verdadeiras diferenças para os medicamentos originais ou o porquê de serem mais baratos, desmistificando a ideia de que os produtos genéricos não têm qualidade.

2.4.3. Raturas de stock (esgotados)

Durante o período de estágio, foram várias as vezes em que alguns medicamentos de uso crónico, agudo e vacinas ficaram esgotados a nível nacional. Apesar da Farmácia Ribeiro tentar contornar esta situação da melhor forma, notei que isto causava grande transtorno para os utentes, uma vez que, por vezes não existiam alternativas farmacêuticas ou, se houvesse, não agradavam ao utente. Ademais, na maioria dos casos, não existiam informações acerca de quando o stock seria repostado. Por vezes, isto torna-se desagradável para o farmacêutico, por não conseguir responder às necessidades do utente e, por conseguinte, em alguns casos, esta situação dava um certo descrédito ao farmacêutico, ainda que fossem problemas alheios à sua responsabilidade.

3. Considerações finais

Com a realização do estágio curricular terminei mais uma etapa do mestrado, e considero que foi fulcral para proporcionar o contacto com o mercado de trabalho e consolidar alguns conhecimentos teóricos, que adquiri ao longo da minha formação. Os 4 meses de estágio foram uma das experiências mais enriquecedoras deste percurso, que me permitiu crescer como profissional e, ainda melhorar algumas competências pessoais, como por exemplo, a capacidade de comunicação. Terminado este percurso, chego à conclusão que a comunicação e a adaptação são duas características-chave para o desenvolvimento de um bom farmacêutico, pois permitem que haja uma boa interação com os utentes e uma passagem da informação de forma clara e perceptível, promovendo o uso eficaz e seguro do medicamento. O papel do farmacêutico comunitário na Saúde Pública é de enorme responsabilidade, uma vez que este está numa posição privilegiada para poder atuar em diversas áreas, tais como na indicação terapêutica, medição de parâmetros, administração de determinados medicamentos, promoção e educação para a saúde e uso responsável do medicamento, intervenções de saúde centradas no utente, colaboração com outros profissionais de saúde e identificação de doentes em risco ¹. Apercebi-me que o farmacêutico é um agente de saúde que dispensa os seus serviços de forma mais próxima das pessoas e que, não só contribui com o seu conhecimento científico e especialidade na área do medicamento, mas também possui um papel importante na prestação de apoio humanitário e compassivo ². Por estas razões, se anteriormente não tencionava seguir o ramo da farmácia comunitária, neste momento é uma das minhas opções mais ambicionáveis.

Parte III – Monografia intitulada “Avaliação do Risco Ambiental de Anti-inflamatórios Não Esteroides em Estações de Tratamento de Águas Residuais”

Lista de Abreviaturas

3'-OH-DCF – 3'-Hidroxidiclofenac

4'-OH-DCF-D – 4'-Hidroxidiclofenac desidratado

4'-OH-DCF – 4'-Hidroxidiclofenac

5'-OH-DCF – 5'-Hidroxidiclofenac

6-DMN - 6-desmetilnaproxeno

AF – Fator de segurança

AINE – Anti-inflamatório não esteroide

CAS – Lamas ativadas convencionais

CE – Comissão Europeia

COX – ciclo-oxigenase

DCF – Diclofenac

EC50 – Concentração efetiva

ECOSAR - *Ecological Structure Activity Relationships Class Program*

EMA – Agência europeia do medicamento

EPA – *Environmental Protection Agency*

ERA – Avaliação de risco ambiental

ETAR – Estações de tratamento de águas residuais

EU – União europeia

GC - Cromatografia gasosa

HPLC – Cromatografia Líquida de Alta Pressão

HPLC-DAD-FL - Cromatografia Líquida de Alta Pressão acoplado a um detetor de díodos e um detetor de fluorescência

HRT – Tempo de retenção hidráulico

IBP – Ibuprofeno

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

Kbiol – Cinética de biodegradação

LC50 – Concentração letal

LOD – Limite de deteção

LOEC – Dose mais baixa em que se observa efeito

log Dow – razão de distribuição n-octanol-água pH-dependente

log Koc – Coeficiente de partição de solo orgânico carbono-água

log Kow – Coeficiente de partição octanol-água

LOQ – Limite de quantificação

MS – Espectrometria de massa

NOEC – Concentração de não efeito observado

NPX – Naproxeno

OECD – *Organisation for Economic Co-operation and Development*

PEC – Concentração ambiental prevista

pKa – Constante de dissociação ácida

PNEC – Concentração prevista de não-efeito

QSAR – Relações quantitativas estrutura-atividade

RQ – Quociente de risco

SPE - Extração em fase sólida

SRT - Tempo de retenção das lamas

Abstract

The release of drugs into the aquatic environment is an increasing problem, as drug consumption has been intensified, as well as contamination of aquatic ecosystems. Pollution of the aquatic environment is enhanced by the incomplete removal of pharmaceuticals in wastewater treatment plants, which are one of the main pathways of distribution of these contaminants into the environment. On the other hand, this contamination can reach the waters used for human consumption, increasing its environmental risk. Exposure of pharmaceuticals to non-target organisms can cause toxicity and harmful effects to them. Despite the growth of information regarding this problem, there is still a lack of data and information, which doesn't allow to act preventively in this situations. Therefore, it's important to evaluate the prevalence and ecotoxicity of this products, as well as, the analytical methodologies for the identification and quantification and the techniques to remove these compounds from residual waters.

Key words: Wastewater treatment plants, environmental risk assessment, non-steroidal anti-inflammatory drugs

Resumo

A liberação de fármacos no ambiente aquático é uma preocupação crescente da atualidade, uma vez que, o consumo de medicamentos tem aumentado e com ele a contaminação dos ecossistemas aquáticos. A poluição do meio aquático é ampliada pela não remoção total dos produtos farmacêuticos nas estações de tratamento de águas residuais, que constituem um dos principais meios de distribuição destes micropoluentes no ambiente. Por outro lado, esta contaminação pode chegar às águas usadas para consumo humano, aumentando o seu risco ambiental. Ademais, alguns destes medicamentos, em determinadas concentrações e quando ingeridos por organismos não-alvo, podem provocar toxicidade e efeitos prejudiciais para os mesmos. Apesar do crescimento da cautela prestada em torno desta problemática, existe, ainda, falta de dados e informações que permitam atuar de forma mais preventiva nestas situações. Neste sentido é importante avaliar a prevalência e ecotoxicidade destes produtos, bem como, melhorar as metodologias analíticas de identificação e quantificação e ainda as técnicas de remoção dos compostos das águas residuais.

Palavras-chave: Estações de tratamento de águas residuais, avaliação do risco ambiental, anti-inflamatórios não esteróides

I. Introdução

Na segunda metade do século XX, ocorreu uma evolução no sentido de prevenir a situação de libertação de fármacos para o ambiente. No entanto, pequenas quantidades destes micropoluentes ainda são libertadas para os ecossistemas. Ampliando esta problemática, está o facto de que se espera que o consumo de produtos farmacêuticos aumente no futuro, devido ao aumento demográfico, da esperança média de vida e do desenvolvimento dos países e estilos de vida ^{7,8}.

As Estações de Tratamento de Águas Residuais (ETARs) apesar de promoverem a remoção da maioria dos micropoluentes, nem sempre são eficazes nesta tarefa. Se os medicamentos e os seus metabolitos não forem eliminados durante o tratamento das águas residuais, irão contaminar as águas superficiais, marinhas, águas subterrâneas e até mesmo águas para consumo humano. Inicialmente, este tipo de investigações estava focalizado na análise e na presença destes compostos. Até que, mais tarde se procedeu à pesquisa sobre o destino e os efeitos tóxicos, passando a ser a principal preocupação e foco deste tipo de estudos ^{7,9}. Várias organizações, agências e autoridades regulamentares estão envolvidas no desenvolvimento de estratégias nacionais e/ou internacionais, para avaliar os riscos para a saúde associados à exposição aos fármacos. Existem, por exemplo, esquemas de avaliação regulamentar, como é o caso de uma *guideline* feita pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) que explicita de que forma se pode fazer a avaliação do risco ambiental (ERA) ^{10,11}.

Os Anti-inflamatórios Não Esteroides (AINEs) abordados nesta monografia, fazem parte de uma das classes terapêuticas com um maior consumo em Portugal e internacionalmente ^{12,13}. O seu estudo foi feito com base nas suas características físico-químicas, dados de consumo, ocorrência, testes toxicológicos, estudos realizados em ETARs e possível ecotoxicidade, sendo que, esta monografia se centra nas águas residuais (principal origem de contaminação de fármacos no meio aquático). Dentro do grupo dos AINEs existem vários medicamentos que variam entre si nas propriedades físico-químicas e farmacocinéticas, o que vai influenciar o seu destino no ambiente e os seus efeitos ¹⁴. Assim, ao longo da monografia apenas três fármacos representativos deste grupo são abordados extensamente, são eles o Ibuprofeno, Diclofenac e Naproxeno. O objetivo desta monografia é avaliar os riscos que os AINEs representam para o ambiente e seres vivos, através da sua distribuição pelas estações de tratamentos de águas residuais, contextualizando esta problemática com a situação atual.

1.1. Origem de fármacos no ambiente aquático

Uma vez administrados, os fármacos são metabolizados e excretados do organismo de animais e humanos. Através das fezes e da urina ou da eliminação inapropriada dos produtos medicinais não utilizados, estes compostos entram em contacto com as águas residuais ¹⁵. As águas residuais municipais são tratadas em ETARs, na maioria dos países. As ETARs foram desenvolvidas e construídas de forma a extrair compostos facilmente removíveis e moderadamente biodegradáveis. No entanto, como cada partícula tem as suas características biológicas e químicas, vai fazer com que estes compostos tenham comportamentos diferentes durante o processo de tratamento e na eficácia da sua remoção ¹⁵. Posto isto, confirma-se que as ETARs não estão equipadas para lidar com compostos farmacêuticos complexos, persistentes, ubíquos e biologicamente ativos, pelo que, muitas das vezes, estes compostos são apenas removidos parcialmente ¹⁶, tornando as efluentes já tratadas uma fonte de fármacos em ambiente aquático. Após passarem pela ETAR os efluentes são libertados em rios e cursos de água ou irrigados nos campos. Nestes casos, as águas residuais que sofreram tratamento podem percolar ou infiltrar-se nos lençóis freáticos ou reservatórios de água subterrânea, resultando na contaminação dos rios, lagos, estuários e, raramente, em águas subterrâneas e de consumo humano. Nos casos em que as lamas das ETARs são aplicadas em campos agrícolas, pode ocorrer contaminação do solo, escoamento em águas superficiais, mas também drenagem ¹³. Além disso, os produtos farmacêuticos veterinários podem entrar no ambiente aquático, não só através da aplicação de estrume/lamas nos campos e no escoamento subsequente, mas também através da aplicação direta na piscicultura ¹³.

A preocupação ambiental não se prende tanto com a produção em grande escala, de um determinado medicamento, mas sim com a sua prevalência ambiental e bioatividade, como a sua toxicidade, risco potencial de provocar efeitos adversos, bioacumulação, etc ¹⁷.

1.2. Consumo de AINEs

Vários estudos revelaram uma boa correlação entre a presença de fármacos em ambiente aquático e a extensão do seu consumo na população ¹⁸.

Não obstante, o consumo de fármacos continuou a aumentar nos últimos anos, impulsionado, não só, pela procura crescente de medicamentos para tratar doenças crónicas, mas também devido às mudanças constantes da prática clínica e do aumento da acessibilidade

da população aos medicamentos (principalmente, em países subdesenvolvidos). Cerca de 3000 substâncias diferentes são usadas em seres humanos, na União Europeia.

Os AINEs são o grupo de medicamentos mais consumidos a nível mundial, destacando-se o ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno e diclofenac ¹⁹. Verifica-se que existem diferentes padrões de consumo de AINEs entre países e ao longo do tempo (mesmo tendo em conta a diferença populacional), uma vez que, esse consumo depende muito dos padrões de prescrição de cada país, das tendências globais e da introdução de novas moléculas. Um dos medicamentos que demonstrou ter uma grande variedade de consumo entre diferentes países é o IBP, em países como a Finlândia, Espanha e Suécia é usado como medicamento de primeira linha para o alívio da dor, sendo um dos medicamentos mais consumidos nestes países ¹³. A sua fácil acessibilidade leva a que sejam consumidos mesmo sem prescrição médica, sendo muito utilizados em situações de automedicação. Mais de 100 AINEs foram testados clinicamente e mais de 50 estão no mercado a nível mundial, sendo que, aproximadamente, 35 milhões de pessoas os tomam diariamente ¹².

Em Portugal, o grupo dos AINEs foi um dos 8 subgrupos farmacoterapêuticos com mais embalagens vendidas, segundo um relatório estatístico realizado pelo INFARMED, em 2014. Dados demonstraram que entre 2004 e 2008 se verificou um consumo de cerca de 10 milhões de embalagens de AINEs por ano, com uma tendência ligeiramente decrescente ao longo do tempo, já que em 2014 se venderam cerca de 6 milhões de embalagens ^{20,21}.

Um estudo realizado num centro de saúde em Portugal, demonstrou que os AINEs estão entre os cinco tipos de medicamentos usados mais frequentemente, de forma crónica ²².

1.3. Mecanismos de ação e farmacocinética dos AINEs

Os AINEs são medicamentos utilizados, principalmente, pelo seu efeito analgésico, anti-inflamatório e antipirético, auxiliando no alívio da dor e de outros sintomas característicos do processo inflamatório, tais como edema, febre e rubor. O seu mecanismo de ação baseia-se na inibição de um grupo de enzimas, as ciclooxigenases (COXs), responsáveis pelo metabolismo do ácido araquidónico em prostaglandinas, o que confere a estes fármacos duas ações farmacológicas determinantes para o seu uso na diminuição dos sintomas da inflamação e dor: ação anti-inflamatória e ação analgésica. Essas isoenzimas podem ser de dois grupos: COX-1 e COX-2. Nem todos os AINEs inibem de igual forma as enzimas. Por exemplo o IBP,

NPX e DCF apresentam diversos graus de seletividade, mas inibem ambas as enzimas, já o celecoxib e etoricoxib são inibidores seletivos da COX-2, inibindo apenas esta enzima. Estes fármacos apesar de possuírem diferentes perfis químicos e clínicos, exercem essencialmente as mesmas propriedades terapêuticas ²³.

A farmacocinética de um composto influencia diretamente o seu potencial de contaminação ambiental. Alguns metabolitos formados podem ser clivados por microorganismos ou sofrer outras modificações através de processos biológicos, químicos e físicos que podem ocorrer tanto nas estações de tratamento de águas, como nas massas de água recetoras ¹⁵, dando origem novamente ao fármaco original, aumentando a concentração ambiental. O metabolismo pode originar metabolitos de Fase I e Fase II, que vão depois ser excretados misturados com os compostos originais intactos, nas fezes e urina. Através da oxidação bioquímica, redução e reações de hidrólise *in vivo* obtêm-se metabolitos de Fase I. Por outro lado, os metabolitos da fase II resultam de reações bioquímicas que adicionam uma molécula ao composto original, como por exemplo, o ácido glucurónico ¹⁶. A maioria dos AINEs sofrem metabolização hepática e são excretados por filtração e secreção tubular, alguns dos compostos do grupo podem ser parcialmente excretados na bÍlis. Os AINEs são pobremente excretados, com taxas de excreção inferiores a 15%. A taxa de excreção do IBP varia entre 1–10%, o DCF tem uma taxa de 15% e o NPX com uma taxa 10% ^{24,25}. A metabolização ocorre por oxidação e conjugação, dando metabolitos inativos. Podem ter uma duração de ação inferior a 6 horas, como é o caso do DCF e IBP (1-2h e 2h respetivamente ²³), ou uma longa duração de ação (superior a 10h) como por exemplo, o NPX (10-20h ²³).

O metabolismo do DCF ocorre parcialmente por glucoronidação da molécula intacta, mas principalmente por hidroxilação e metoxilação simples e múltipla, decorrendo vários metabolitos fenólicos (3'-hidroxi-, 4'-hidroxi-, 5'- hidroxi-, 4',5-hidroxi- e 3'-hidroxi-4'-metoxi-DCF), a maioria dos quais são conjugados com ácido glucurónico ²⁶.

O IBP é comercializado como 2-(4-isobutilfenil) ácido propiónico. É metabolizado por oxidação hepática, dando origem a metabolitos de fase I (o 1-hidroxi-IBP, o 2-hidroxi-IBP, o 3-hidroxi-IBP e o carboxi-IBP). Em menor quantidade podem formar metabolitos conjugados e o ácido carboxi-hidratrópico (carboxi-HA) ²⁷.

O NPX é extensamente metabolizado no fígado, formando o 6-o-dimetilnaproxeno. Os dados que existem relativamente à extensão das formas dos seus metabolitos variam bastante, o que se pode dever-se à sua instabilidade, ou à hidrólise espontânea dos metabolitos

conjugados ou, ainda, à sua isomerização. Testes em modelos animais concluíram que o metabolito 6-desmetil naproxeno tem 1% da atividade anti-inflamatória do NPX ²⁸.

1.4. Propriedades físico-químicas dos AINEs

Como referido anteriormente, algumas das propriedades físico-químicas dos produtos farmacêuticos estão diretamente associadas ao seu destino no ambiente, aos efeitos que podem ter na saúde e à sua persistência ambiental. A solubilidade na água, a ionização, a hidrofobicidade e a tendência de sorção, influenciam o comportamento dos produtos durante o processo de tratamento e ajudam a determinar a sua partição nos diferentes meios, sendo que estas informações úteis e preditivas podem ser obtidas através de características intrínsecas dos compostos, como: o coeficiente de partição octanol-água ($\log K_{ow}$), a razão de distribuição de n-octanol-água dependente do pH (D_{ow}), a constante de dissociação ácida (pKa) e o coeficiente de partição de carbono orgânico do solo-água ($\log K_{oc}$) ²⁹.

O K_{ow} é um parâmetro importante nos estudos relacionados com o destino de moléculas orgânicas no ambiente, indicando se um dado composto é hidrofílico ou lipofílico. Produtos farmacêuticos lipofílicos ($\log K_{ow} > 4,0$), tendem a acumular-se nos materiais lipídicos, assim como na fração orgânica do solo. Produtos hidrofílicos (valores de $\log K_{ow} < 1,0$), são mais solúveis em água, apresentando, assim, baixa sorção ao solo ou sedimentos.

O índice K_{oc} é o coeficiente que estima a tendência de partição do composto da fase líquida para a matéria orgânica do solo, dando informações relativamente à interação hidrofóbica. No entanto, o estudo preditivo através das constantes $\log K_{ow}$ e K_{oc} não tem em conta outras formas de atração entre moléculas que possam existir, tais como forças electrostáticas, ligações químicas e forças não específicas. O $\log K_{ow}$ revelou ser um modelo muito restritivo da distribuição dos produtos no ambiente, dado que, só tem em conta a hidrofobicidade do composto, sem, ao mesmo tempo, considerar a ionização química. Para produtos químicos orgânicos, o pH da água submetida a tratamento, tem um impacto direto na relação entre as formas químicas não ionizadas e ionizadas presentes, que por sua vez, tem impacto no seu transporte no ambiente. Por conseguinte, deve usar-se o $\log D_{ow}$, quando se quer considerar compostos orgânicos ionogénicos, nos quais a fase aquosa e a fase imiscível são importantes, mas também quando a transferência das espécies orgânicas hidrofóbicas, ionizadas, como iões livres ou iões emparelhados, podem contribuir. Consequentemente, o

estado hidrofóbico-ionogénico de um fármaco ao pH relevante, tal como é descrito pelo log D_{ow} , tem implicações para o processo de tratamento da água.

Outras características que podem influenciar o destino dos fármacos no ambiente são elas a constante de ionização ácida, pKa, que representa a maior ou menor tendência de uma molécula se ionizar. E, também, a solubilidade em água de um fármaco, que pode ser considerada como a partição entre o fármaco e a água.

Relativamente às características dos fármacos estudados estão representadas na tabela I, sendo que, essencialmente, a maioria dos AINEs são ácidos fracos, com pKa de 3-5, e com valores de log D_{ow} e log K_{oc} relativamente baixos, sendo, predominantemente, hidrofílicos. Os metabolitos dos AINEs têm uma maior solubilidade relativamente aos compostos originais.

Tabela I- Propriedades físico-químicas dos compostos selecionados

	DCF	IBP	NPX
Fórmula molecular	$C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$	$C_{13}H_{18}O_2$	$C_{14}H_{14}O_3$
log Kow	0,7-4,51 ^{30,31}	0,45-3,97 ^{30,31}	3,2-3,5 ^{30,32}
log Dow (pH 7,4)	1,37 ³³	0,45 ³³	0,45 ³³
Koc	245 ²³	3400 ²³	330 ²³
Solubilidade (mg L ⁻¹)	2,37 ³³	21 ³³	15,9 ³³
pKa	4,1-4,5 ^{34,32}	3,5-4,9 ^{34,32}	4,2-4,5 ^{34,32}

2. Ocorrência de AINEs em águas residuais

O interesse e consciencialização em relação ao impacto dos produtos farmacêuticos no ambiente, é relativamente recente, é possível verificar-se uma preocupação emergente na última década²⁵. Com a evolução das técnicas analíticas utilizadas, que, hoje em dia permitem detetar vestígios de substâncias (ng L⁻¹ - µg L⁻¹) em qualquer tipo de água⁷. Os AINEs são, geralmente, encontrados em afluentes e efluentes de ETARs e águas superficiais, provavelmente devido aos elevados níveis de consumo destes compostos para tratar sintomas de constipações, dores e inflamações. Estudos demonstraram que alguns AINEs e os seus metabolitos sofrem biotransformação através de processos bióticos e abióticos e de fototransformação indireta³².

2.1. Metodologias analíticas utilizadas na identificação e quantificação de AINEs em ETARs

Os métodos de análise devem de ser específicos para a deteção dos analitos selecionados, entre as impurezas que se encontram nas amostras e devem de ser sensíveis o suficiente para permitir baixos níveis de quantificação. Com os avanços tecnológicos dos últimos anos, um grande número de metodologias analíticas foi desenvolvido para a determinação de resíduos farmacêuticos em águas superficiais e residuais^{35,36}.

O procedimento analítico (*Figura 1*) de compostos farmacêuticos inicia-se com a amostragem que é um passo crucial na avaliação do destino e comportamento dos medicamentos e produtos farmacêuticos no ambiente. Num passo seguinte, é necessário separar a matriz dos analitos de interesse, para reduzir as interferências, e pré-concentrar a amostra, uma vez que, estas têm geralmente baixas concentrações relativas. Por exemplo, os fármacos estão frequentemente presentes em valores de concentração até à faixa das ng L^{-1} , em amostras de água, portanto uma pré-concentração de até 10.000 vezes é necessária, para obter limites de deteção (LODs) menores. A extração em fase sólida (SPE) é a técnica de isolamento e pré-concentração da amostra, mais comumente utilizada para extração dos contaminantes ambientes orgânicos emergentes na análise de amostras aquosas. A extração em fase sólida permite uma rápida preparação e purificação de amostras antes da análise cromatográfica. Se após a extração ainda estiverem presentes compostos interferentes, pode recorrer-se a etapas adicionais de limpeza, como colunas de sílica gel. Para a determinação quantitativa dos compostos farmacêuticos no extrato final obtido, utilizam-se técnicas cromatográficas para separar os analitos individuais da amostra complexa. De um modo geral, este tipo de análises são realizadas por cromatografia gasosa (GC) ou por Cromatografia líquida de alta performance (HPLC), seguidas de espectrometria de massa (MS) ou MS em série^{35,37,14}.

A análise dos metabolitos e produtos de degradação representa um importante desafio para a análise ambiental e a informação relativa aos mesmos ainda é muito limitada, atualmente. Para esses compostos, faz mais sentido monitorizar os principais metabolitos estáveis. Por conseguinte, já existem metodologias analíticas multi-resíduos que reduzem o tempo total de análise e o custo, sendo as mais adequadas quando se pretende analisar produtos de várias classes terapêuticas, com vários metabolitos e/ou com diferentes propriedades físico-químicas

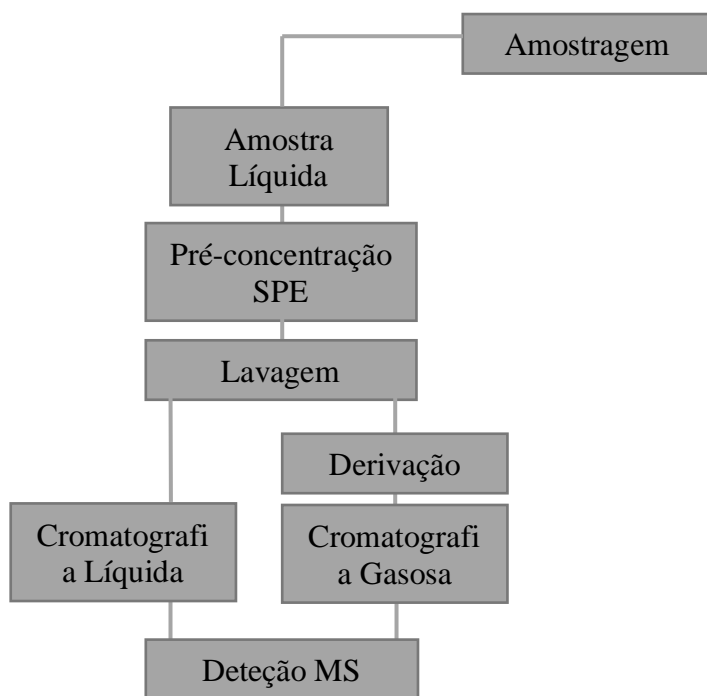


Figura 1 – Metodologias analíticas para a determinação de fármacos em águas residuais, em amostras líquidas.

2.1.1. Metodologias analíticas para a determinação de fármacos em águas residuais, limites de deteção (LODs) e quantificação (LOQs).

A amostragem é essencial para obter dados representativos que permitam conclusões corretas, como tal, várias questões são precisas ser tidas em conta, antes de se proceder à amostragem. A ocorrência de substâncias nas águas urbanas varia sazonalmente, geograficamente, diariamente e de acordo com os fenómenos naturais. Como estes fenómenos são difíceis de prever, é necessário estabelecer uma estratégia de recolha das amostras adequada ao objetivo em estudo. São geralmente usadas duas técnicas amostragem: amostras pontuais e amostras compostas. A amostragem composta é feita ao longo do tempo, através da colheita contínua ou da mistura de amostras discretas ³⁸. Para a avaliação da ocorrência de compostos em águas residuais ou afluentes de ETARs faz-se normalmente a amostragem composta em função do tempo (por exemplo, amostras compostas em 24h ^{27,37}), este tipo de amostragem permite determinar valores médios de concentração dos compostos. Relativamente ao local de recolha da amostra, é preciso ter em conta que as concentrações podem variar geograficamente. Devem ser colhidas amostras nos vários pontos e áreas de

interesse. As colheitas em afluentes são preferencialmente realizadas em locais onde o fluxo é bastante turbulento, de forma a garantir a mistura da água ¹³.

As condições de armazenamento das amostras são também essenciais, para certificar que a amostra não sofre qualquer transformação antes da análise. De um modo geral, as amostras de água são recolhidas em frascos de vidro ou plástico, e são filtradas de forma a eliminar os interferentes sólidos suspensos.

A SPE permite uma pré-concentração da amostra tal, que resulta em LOQs com valores entre 0,03 e 1,60 $\mu\text{g L}^{-1}$ ³⁸. A extração acontece quando as amostras passam através de cartuchos que contêm um ou vários materiais sorventes. De seguida, os materiais de SPE são lavados, secos e dessorvidos do sorvente por eluição com solventes orgânicos. A SPE dispõe de uma grande variedade de sorventes, que apresentam diferentes propriedades químicas e físicas e têm uma ampla gama de formatos. A maior dificuldade encontrada na análise de multi-resíduos é a escolha do melhor sorvente SPE, devido às diferenças nas propriedades físico-químicas ³⁶. Os AINEs, por serem compostos ácidos, podem ser quantitativamente enriquecidos em fases ligadas ao C18, a pH entre 2 em 3 ³⁹. Os sorventes poliméricos hidrofílicos tornaram-se populares devido à sua grande área superficial e funcionalidades polares na sua estrutura. Um dos mais utilizados para a análise de AINEs é o Oasis HLB (Waters, Milford, MA, EUA), sendo adequado à determinação de compostos com diferentes polaridades, exibindo propriedades hidrofílicas e lipofílicas. No entanto o Oasis HLB tem baixa seletividade, extraindo também interferentes. Um estudo mostrou que na análise de compostos essencialmente hidrofílicos (NPX, IBP e DCF), uma metodologia de extração em fase sólida desenvolvida, usando o sorvente Oasis MAX, parece ser mais apropriada. O Oasis Max é constituído por um sorvente do polímero com funções de fase-reversa e de troca-aniónica. Este tipo de sorventes têm um esqueleto polimérico, quimicamente modificado, com grupos funcionais catiónicos ou aniónicos permitindo a extração de compostos carregados neutros ³⁹. Após a extração por SPE, geralmente, os analitos ficam separados dos componentes da matriz interferente. Contudo, em muitos casos, podem ser necessárias outras etapas de lavagem, tais como colunas de sílica gel ou cromatografia de permeação em gel, devido à presença de interferentes mais persistentes ^{40,27,35}.

Recorre-se à derivação antes de uma GC, para tornar os compostos mais voláteis. Deve-se ter também em conta os grupos funcionais dos compostos em análise aquando a escolha dos reagentes de derivação. No caso dos fármacos ácidos, tais como os AINEs, recorre-se à derivação por metilação, que consiste na conversão do grupo carboxílico

presente, no derivado de éster metílico. Para evitar a derivação, que pode ser demorada e muitas vezes irreproduzível, os fármacos polares e carregados são, preferencialmente, analisados por HPLC, uma vez que não é necessária derivação. Em alguns estudos é referido que a Cromatografia Líquida de Alta Performance acoplado a um Detetor de Díodos e um Detetor de Fluorescência (HPLC-DAD-FL) é uma técnica analítica barata em comparação com o HPLC-MS e, por isso, uma alternativa útil ³⁸.

Hoje em dia, está disponível uma variedade de técnicas de deteção, tanto para GC (por exemplo, deteção de captura de eletrões), como para a HPLC (por exemplo, deteção de fluorescência ³⁸). A GC-MS foi abundantemente utilizada durante muitos anos, uma vez que a GC permite a separação de compostos voláteis e semi-voláteis com resoluções cromatográficas elevadas e a MS providencia a identificação do composto, bem como informação a cerca da sua estrutura. O HPLC é um dos métodos mais recorrentemente usados, uma vez que se confirmou ser um método sensível capaz de separar produtos farmacêuticos diversificados, incluindo os que não podem ser separados por GC. Tanto a HPLC-MS, como a GC-MS têm sido amplamente utilizadas na determinação de compostos farmacêuticos em várias matrizes e a concentrações baixas ⁴¹.

Uma vez que os AINEs têm uma polaridade relativamente elevada e estão em baixas concentrações relativas no ambiente, torna-se necessário validar os processos analíticos e determinar as suas variáveis para otimizar os processos. Para validar o processo determinam-se os LOD, LOQ e a recuperação. O LOQ representa a menor concentração quantificável com precisão e exatidão utilizando o método escolhido. O LOD é usado para definir o limite mínimo de concentração a que um composto pode ser detetado numa amostra. Normalmente nos estudos de quantificação e identificação de compostos farmacêuticos em amostras líquidas, faz-se também a avaliação das Recuperação dos analitos. A % de recuperação é indicativa da exatidão do método, sendo que deve ser próxima de 100% ¹³.

Foi referido num estudo que se obtiveram valores de LOQ até 1 ng L⁻¹ na determinação do IBP, DCF e ácido clofibrico através de GC/MS ³⁵. Outra metodologia analítica, utilizando HPLC, foi capaz de detetar o IBP e DCF até 0,1 µg L⁻¹, enquanto que para o NPX o valor foi 0,04 µg L⁻¹, e obtiveram valores de LOQ de 0,4, 0,1 e 0,4 µg L⁻¹ para o IBP, NPX e DCF, respetivamente, com uma recuperação entre 86-98%. Na literatura os LODs utilizando deteção de fotodíodo, para a análise dos mesmos compostos, foram inferiores, o que significa que o HPLC é mais sensível ¹⁴. Num outro estudo, também recorrendo GC/MS a técnica revelou-se bastante sensível com valores de LOD para o IBP, DCF e NPX de 20–56 µg L⁻¹ e

para o método otimizado obtiveram-se LODs de 2–6 ng L⁻¹, com eficácia de extração >84%⁴². Tendo em conta estas informações, a GC demonstra-se uma das técnicas mais exatas e sensíveis para a determinação das moléculas pertencentes ao grupo dos AINEs, por apresentarem valores de LOQ e LOD baixos e boas recuperações. No entanto, como visto anteriormente é uma técnica morosa e complexa, que requer derivatização, desta forma, utiliza-se mais frequentemente a HPLC.

2.2. Ocorrência de AINEs em ETARs

O primeiro relatório feito sobre a presença de um fármaco de prescrição no ambiente, foi feito há 20 anos atrás, no qual que foi descrita a presença do ácido clofibrico em águas residuais e efluentes de esgoto. As investigações feitas mundialmente acerca da ocorrência dos fármacos do grupo dos AINEs demonstraram que as suas concentrações estão dentro da faixa dos µg L⁻¹ em ambiente aquático, com uma proporção elevada nos afluentes das ETARs. As concentrações de fármacos em efluentes de ETAR podem ser estimadas se os processos de remoção tais como desconjugação, re-transformação de metabolitos, degradação biológica e sorção às lamas forem consideradas. A ocorrência destes produtos farmacêuticos no meio ambiente pode ainda variar não só entre países, como entre diferentes regiões do mesmo país e ainda sazonalmente.

Segundo um artigo de revisão, as concentrações dos AINEs em afluentes de ETARs variam entre os 0,0016 e os 373 µg L⁻¹, sendo o IBP o composto com uma concentração absoluta maior em afluentes, e que revelou uma concentração média de 37 µg L⁻¹¹⁵.

Num estudo realizado em Espanha, em quatro ETARs diferentes, o NPX foi detetado em todas as amostras, no entanto o IBP foi apenas detetado em 83% das amostras dos afluentes e 65% de efluentes. Nas quais se obtiveram concentrações médias de 93,6 µg L⁻¹ para o IBP e 5,47 µg L⁻¹ para o NPX em afluentes e 8,20 µg L⁻¹ de IBP e 2,10 µg L⁻¹ de NPX em efluentes. Concluindo-se que o IBP foi o composto presente em maiores concentrações. IBU foi o composto farmacêutico presente com maior concentração, de um modo geral, nas águas residuais afluentes os seus valores variaram entre os 3,73 - 603 µg L⁻¹ e de 1,27 a 55,0 µg L⁻¹ em amostras de efluentes de águas residuais, o que está de acordo com os valores anteriores reportados noutros estudos. Nesse estudo verificou-se ainda uma variação sazonal relativamente ao IBP, uma vez que, foi reportado um aumento acentuado na sua concentração entre o período de Maio-Junho e Agosto-Setembro, os valores passaram de 12,1-167 µg L⁻¹

para 71,2-353 $\mu\text{g L}^{-1}$, respetivamente. Já para o NPX, nenhuma influência sazonal foi observada⁴³.

Num outro artigo de revisão revelou-se que o DCF estava presente em concentrações médias de 3,02 $\mu\text{g L}^{-1}$ em afluentes e 2,51 $\mu\text{g L}^{-1}$ em efluentes de ETARs, o que demonstra uma baixa remoção do DCF nas estações de tratamento. Num destes estudos realizado em Berlim, ocorreu uma diferença sazonal na concentração de DCF, isto pode ser explicada pelo uso mais extenso deste tipo de medicamentos no período de Inverno que devido às mudanças climáticas aumentam a incidência de doenças reumáticas⁸.

Na Alemanha foi realizado um estudo envolvendo 6 ETARs, em que se analisou a concentração do DCF e de dois dos seus metabolitos, sendo que os analitos foram encontrados em quase todos os efluentes analisados. Numa das ETARs a concentração de DCF foi mais elevada (concentração máxima de 5,1 $\mu\text{g L}^{-1}$) em relação às restantes em estudo (2,2; 2,3; 3,9; 3,3; 2,7 $\mu\text{g L}^{-1}$), uma vez que esta se encontra nas mediações de um hospital onde se executam tratamentos de doenças reumáticas e ortopédicas, assim as elevadas concentrações de DCF nesta ETAR podem ser o resultado da influência das águas residuais hospitalares que entram na ETAR. Neste estudo observou-se uma grande diferença entre as concentrações do DCF (1,0-3,0 $\mu\text{g L}^{-1}$) e os seus metabolitos, as concentrações do 4'-OH-DCF variaram entre o LOQ a 0,42 $\mu\text{g L}^{-1}$. Já para o 5-OH-DCF as concentrações médias foram de <LOQ a 0,45 $\mu\text{g L}^{-1}$ e de <LOQ a 0,42 $\mu\text{g L}^{-1}$ para o 4'-hidroxi-DCF desidratado (4'-OH-DCF-D). Este fenómeno pode dever-se ao maior uso de formulações de DCF tópicas, levando a uma maior ocorrência de DCF relativamente à dos seus metabolitos nos efluentes. Isto deve-se ao facto de que aproximadamente 94% da substância ativa não é absorvida para o organismo nestas formulações, mas sim lavada, passando o composto intacto para o ambiente aquático⁴⁴.

Num estudo realizado em Coimbra, em que se acompanhou a ocorrência de 78 fármacos com elevadas taxas de consumo, incluindo os AINEs, em águas residuais de afluentes e efluentes da ETAR que trata as águas residuais e que está localizada perto de Hospitais, verificou-se uma concentração média em afluentes e efluentes respetivamente de 741 ng L^{-1} e 303 ng L^{-1} para o NPX, 1596 ng L^{-1} e 119 ng L^{-1} para o IBP e 69,7 ng L^{-1} e 42,9 ng L^{-1} para o DCF. Concluiu-se, que apesar de haver uma grande diferença entre grupos terapêuticos na contribuição dos efluentes hospitalares para a entrada nas afluentes de ETARs, os AINEs estão entre os grupos com uma maior contribuição, com valores de 66 l e 250 mg/d/habitante para o IBP e NPX⁴⁵.

Existe, ainda, um outro estudo realizado em 15 estações de tratamento em Portugal que revelou que os anti-inflamatório estavam presentes em 84% das amostras dos afluentes de ETAR e 30% nas amostras de efluentes. A sua concentração média foi mais alta nos afluentes ($9837,2 \text{ ng L}^{-1}$), sendo que deste grupo o DCF teve a menor frequência e concentração média, 54% e $125,2 \text{ ng L}^{-1}$, respetivamente. Esta análise permitiu, ainda, concluir a cerca da distribuição geográfica e sazonal, já que no Sul, Zona de Lisboa e Norte houve uma maior concentração média de fármacos e carga (mg/d/habitante) do que no Alentejo e Centro. O Sul obteve a maior carga $36.152,2\text{mg/dia}/1000$ habitantes, uma vez que no verão o Algarve tem uma maior densidade populacional devido ao turismo, este fenómeno acentua-se no período do verão tal como é observado ⁴⁶.

Um estudo realizado nos afluentes das estações de tratamento em Tóquio demonstrou que a concentração de IBP foram na ordem dos $381-1130 \text{ ng L}^{-1}$, revelando-se mais baixa do que as quantidades reportadas em estações de tratamento na Suíça em que as concentrações variaram entre 1 a $4,6 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$, na Finlândia com valores de $13,1 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$, na Suécia com $3,59 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$ e na Espanha com concentrações entre $2,6-5,7 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$, em 2004/2005. Estes valores podem ser justificados com o facto de no Japão haver um baixo consumo de IBP comparativamente com os restantes países ²⁴.

Em 2012 foi reportada em Espanha a presença de 2'-OH-IBU e 1'-OH-IBU em afluentes e efluentes de ETARs, em que a concentração de 1'-OH-IBU variou entre valores muito menores em afluentes e efluentes, com $2,55-5 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$ e $0,11-1,41 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$, respetivamente, do que o 2'-OH-IBU, com valores de $1,21-93,65 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$ e $0,39-5,87 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$. Concluindo-se que o 2'-OH-IBU era o metabolito presente em maior extensão ⁴⁷.

Tendo em conta, os processos de tratamento nas ETARs é de prever que a concentração de AINEs nos efluentes seja inferior à dos afluentes. Considerando os dados anteriormente referidos, isto foi constatado. No entanto, os valores destes fármacos continuam a ser mais elevados do que seria pretendido. Tanto nos afluentes como nos efluentes de ETARs o grupo dos AINEs é um dos grupos presentes em maiores concentrações e com maior frequência, em todos os estudos referidos, o que vai de encontro com os padrões de consumo e extensão de excreção observados para este tipo de fármacos.

Tabela 2 - Conjunto de dados recolhidos da ocorrência dos fármacos selecionados em afluentes e efluentes, apresentados em concentrações médias e concentrações máximas.

		Concentração afluentes média	Concentração afluentes máxima	Concentração efluentes média	Concentração efluentes máxima
DCF	Alemanha ⁸	3,02 µg L ⁻¹		2,51 µg L ⁻¹	
	Alemanha ⁴⁴			3,0 µg L ⁻¹	5,1 µg L ⁻¹
	Portugal ⁴⁵	69,7 ng L ⁻¹		42,9 ng L ⁻¹	
	Portugal ⁴⁶	27,4 ng L ⁻¹		14,9 ng L ⁻¹	
IBP	Internacional ¹⁵	37 µg L ⁻¹	373 µg L ⁻¹		
	Espanha ⁴³	93,6 µg L ⁻¹	603 µg L ⁻¹	8,20 µg L ⁻¹	55,0 µg L ⁻¹
	Portugal ⁴⁵	1596 ng L ⁻¹		119 ng L ⁻¹	
	Portugal ⁴⁶	454,8 ng L ⁻¹		27,0 ng L ⁻¹	
	Japão ²⁴		1130 ng L ⁻¹		
	Suíça ²⁴		4,6 µg L ⁻¹		
	Finlândia ²⁴		13.1 µg		
	Suécia ²⁴		3,59 µg L ⁻¹		
	Espanha ²⁴		5.7 µg L ⁻¹		
NPX	Internacional ¹⁵		53 µg L ⁻¹		
	Espanha ⁴³	1.83 µg L ⁻¹		2.10 µg L ⁻¹	
	Portugal ⁴⁵	741 ng L ⁻¹		303 ng L ⁻¹	

3. Remoção de AINEs em ETARs

Como a remoção dos compostos farmacêuticos não é totalmente eficaz, os efluentes de ETARs representam ainda uma importante fonte de distribuição e poluição deste tipo de compostos. Como tal, muitas pesquisas têm sido realizadas nos últimos anos, de forma a otimizar as estratégias e tecnologias com capacidade de reduzir as concentrações deste micropoluentes persistentes ⁴⁸.

3.1. Tipos de tratamentos de águas residuais

Existem vários mecanismos de remoção dos poluentes orgânicos das ETARs que podem ser utilizados, com uma eficácia razoável. Alguns dos mecanismos de remoção de produtos

farmacêuticos utilizados em ETARs incluem: volatilização, sorção a sólidos e transformação química e biológica ⁴⁸.

A sorção é um mecanismo importante de remoção e depende da tendência dos analitos se distribuírem nas lamas primárias e secundárias. Esta ocorre devido às interações hidrofóbicas ou eletrostáticas que sucedem entre o fármaco e o material particulado ou a biomassa. Uma forma de prever a fração de compostos farmacêuticos que ficam sorvidos nas lamas é através da determinação do coeficiente de distribuição na água K_d . O K_d corresponde à razão entre as concentrações nas fases sólida e líquida em condições de equilíbrio. Este potencial de sorção vai depender tanto das características lipofílicas (K_{ow}), como da acidez (pK_a) dos compostos. Como tal, esta técnica não é eficaz na maioria dos AINEs, uma vez que, estes são extremamente hidrofílicos e, portanto, permanecem na fase aquosa. A biodegradação é, então, um processo de eliminação mais robusto em zonas aeróbicas ou anaeróbicas das lamas ativadas ³². A remoção por biodegradação pode ser limitada pelas concentrações muito baixas da maioria dos compostos farmacêuticos presentes nos afluentes em ETARs. Na remoção por biodegradação a transformação do composto ocorre proporcionalmente à sua concentração, podendo calcular-se a sua cinética de pseudo primeira ordem (k_{biol}). De acordo com o k_{biol} de cada composto estes podem ser considerados: dificilmente biodegradáveis ($k_{biol} < 0,1 \text{ l g}^{-1} \text{SS dia}^{-1}$), altamente biodegradáveis ($k_{biol} > 10 \text{ l g}^{-1} \text{SS dia}^{-1}$) e moderadamente biodegradável ($0,1 < k_{biol} < 10 \text{ l g}^{-1} \text{SS dia}^{-1}$) ⁴⁸. No caso dos AINEs o DCF tem um $k_{biol} < 0,1$ sendo dificilmente biodegradável, o NPX tem um $k_{biol} 0,4-1,9$ sendo moderadamente biodegradável e o IBP é altamente biodegradável, uma vez que tem um k_{biol} de 9-35. Na técnica de volatilização a quantidade de composto que passa da fase aquosa para a fase gasosa para ser removido depende da quantidade de ar que está em contacto com as águas residuais e do coeficiente de partição líquido-gás ou coeficiente de Henry ⁴⁸.

Os tratamentos primários executados numa ETAR servem essencialmente para a remoção de partículas sólidas em suspensão. Verificou-se que o tratamento primário sozinho é incapaz de eliminar a maioria dos compostos farmacêuticos, pelo que as ETARs têm já implementado o tratamento secundário. Os processos de tratamento secundários são tratamentos de degradação biológica. Os filtros biológicos e a técnica das lamas ativadas convencionais (CAS) são os tratamentos secundários mais utilizados, sendo as lamas ativadas o processo, provavelmente, mais eficiente para a remoção de fármacos, de um modo geral. Nas áreas urbanas maiores o CAS é o tratamento mais usado, este consiste numa série de etapas de tratamento biológico ⁴⁸.

Substâncias com capacidade de sorção podem ser influenciadas ou modificadas quando se adiciona outras substâncias ao meio, como por exemplo: coagulantes, floculantes ou tensoativos. Assim, foi demonstrado que ao adicionar-se coagulantes na ETAR a remoção destes compostos aumenta, nomeadamente, a remoção do DCF. Por outro lado, a presença de catiões trivalentes pode também aumentar a remoção de compostos como NPX e o IBP, através de interações iónicas ou de quelantes ⁴⁸.

Os tratamentos terciários tais como a ozonização, luz ultravioleta (UV), filtração através de membranas e sorção por carvão ativado aumentam o rendimento da remoção dos compostos das águas, no entanto, são bastante dispendiosos. A ozonização demonstrou ser a técnica mais eficaz para a eliminação completa da maioria dos AINEs, em efluentes de tratamento secundário ^{48,32}. Com este processo o efluente final é desinfetado eficazmente antes de ser libertado para as águas recetoras. A ozonização consiste na oxidação dos micropoluentes ou pelo O₃ ou pelos radicais hidroxilo (formados durante o decaimento do ozono). Em efluentes em que a desinfecção final é exigida, normalmente, são aplicadas as técnicas de cloração e de irradiação de UV, no entanto estas apresentam uma menor capacidade de oxidação. Técnicas de filtração através de membranas, tais como a Ultrafiltração e a Microfiltração são aplicadas para a obtenção de efluentes finais que possam ser libertadas em águas subterrâneas sem risco de contaminação. Alguns dados demonstraram que o DCF é um dos compostos que pode ser eficazmente removido pela utilização de membranas filtrantes em ETARs com tratamentos terciários⁴⁸. Mostrou-se, ainda, eficaz a combinação da Microfiltração e Ultrafiltração com a técnicas Osmose Reversa, eliminando eficazmente compostos de difícil remoção, tais como o DCF. O tratamento terciário usando o Carvão ativado fundamenta-se em interações hidrofóbicas, por conseguinte o tratamento é especialmente adequado para compostos orgânicos não polares. Também esta técnica revelou ser eficaz na remoção do DCF e menos eficaz na remoção do IBP.

Segundo a literatura, o IBP é principalmente eliminado por biodegradação e esta remoção é favorecida pelo ambiente aeróbico. O DCF é dificilmente removido e a presença de cloro na sua estrutura faz com que seja resistente à biodegradação. No entanto, alguns estudos demonstraram que compostos com halogéneos podem ser degradados por desalogenação reductiva. Por fim, o NPX é essencialmente degradado sob condições aeróbicas e anóxicas^{49,50,48,29}.

3.2. Eficácia da remoção (Fatores que afetam a eficiência de remoção)

A remoção dos compostos é normalmente avaliada através da comparação entre a concentração do analito nos afluentes e efluentes. A eficácia de remoção vai depender das características físico-químicas dos poluentes, do tipo de processos de remoção utilizados em cada ETAR e da influência das condições operacionais e ambientais.

Segundo a informação anterior, verifica-se que os AINEs têm diferentes comportamentos de remoção, embora pertençam ao mesmo grupo terapêutico e tenham características muito semelhantes. Por exemplo, apesar de o IBP e o DCF terem ambos baixa afinidade para os sólidos, têm k_{biol} diferentes, o que faz com que IBP apresente valores altos de biodegradabilidade, enquanto o DCF tem valores mais baixos, o que vai afetar a sua remoção por degradação biológica.

É necessário ter em conta que estes tipos de compostos podem sofrer outros processos nas ETARs que influenciam a sua remoção. Nomeadamente, degradação formando compostos com menor peso molecular, separação física pelos materiais sólidos e hidrólise dos conjugados produzindo novamente o composto original.

Verificou-se que a remoção dos AINEs é muito semelhante nos vários estudos realizados em diferentes países, concluindo-se que a configuração de cada ETAR não influencia a remoção destes fármacos ⁴⁸.

As condições operacionais que mais influenciam a eficácia de remoção são: o tempo de retenção hidráulica (HRT), o tempo de retenção das lamas (SRT) e a cinética de biodegradação do composto (k_{biol}). Já as principais condições ambientais que afetam a remoção são a temperatura, as condições redox e o pH que tem um papel na cinética de degradação dos compostos. No caso do IBP foi demonstrado que um menor HRT diminui a sua eliminação. Para a maioria dos compostos, um maior SRT aumenta a remoção, durante um período inferior a 30 dias (sendo que depois este parâmetro já não influencia). As condições anaeróbicas anóxicas e aeróbicas também afetam a eficácia de remoção, no caso das condições redox. E, por fim, foi relatado que operar a temperatura mais altas, pode aumentar a capacidade de remoção nas ETARs. Nomeadamente, a remoção do NPX e o IBP diminui acentuadamente no final de Outubro, devido às menores eficiências de remoção que ocorrem durante os períodos de inverno, uma vez que, as chuvas são mais fortes e temperatura da água baixa, o que leva a uma biodegradação mais lenta. Para além disso há um aumento dos

problemas de saúde, como gripes e afeções reumáticas, que causam um aumento do consumo destes medicamentos. Os entraves relacionados com a temperatura podem ser ultrapassados pela operação a SRTs mais longos, até que a concentração dos fármacos se torne estável novamente. Por último o parâmetro pH, é particularmente crítico para os AINEs pois estes são caracterizados por coeficientes de partição crescentes com acidez elevada ^{32,48,13}.

Num artigo de revisão realizado sobre a remoção e o destino dos anti-inflamatórios e analgésicos, concluiu-se que:

- O DCF é eliminado com uma eficácia entre 0 e 75%. Como visto anteriormente, este composto tem uma baixa biodegradabilidade, consequente da presença de grupos halogenados (Cl) que inibem o crescimento bacteriano. Foi demonstrado que este fenómeno pode ser ultrapassado com o aumento de SRT, melhorando a eficácia de remoção ³².
- O IBP é, claramente o AINE mais eficazmente eliminado, com taxas a rondar os 60-100% em ETARs, esta remoção é feita essencialmente nos tratamentos primários ³².
- O NPX é removido eficazmente em ETARs que operam com CAS com nitrificação/denitrificação (N/DeN), obtendo taxas de remoção na faixa dos 50-80%. Sendo que em alguns casos a concentração do fármaco original é superior no afluente relativamente ao efluente tratado pela ETAR, devendo-se à presença de grandes concentrações de metabolitos hidrolisáveis ³².

4. Toxicidade dos AINEs

4.1. Toxicidade aguda e crónica

Tendo em conta a contaminação aquática por produtos farmacêuticos e dos seus metabolitos, é imperativo avaliar o seu impacto toxicológico no ambiente e nos animais humanos. Para além disto, as substâncias químicas existem, normalmente, isoladas e em poucas quantidades, todavia, pode ocorrer uma sinergia ou potenciação dos seus efeitos tóxicos assim que estes são misturados com outros produtos. A maioria dos fármacos são desenvolvidos de forma a atuar num alvo metabólico específico no ser humano e animais, no entanto, quando estes atuam em organismos não-alvo, pode tornar-se prejudicial, mesmo a concentrações baixas ³². Os organismos aquáticos são alvos particularmente importantes, uma vez que estão

expostos a este tipo de contaminação durante todo o seu ciclo de vida. Os estudos de toxicidade são executados de forma a simular as condições ambientais ¹⁶.

Os dados de toxicidade aguda isoladamente podem não ser apropriados para avaliar a questão dos efeitos ambientais. Há, no entanto, uma falta de dados sobre os efeitos crónicos, que são raramente investigados, ainda que, a avaliação de exposições a longo prazo sejam necessárias para uma estimativa real do risco ambiental, dado que, como referido anteriormente, os organismos aquáticos estão expostos a estes compostos durante toda a sua vida ¹⁹.

Sabe-se que os AINEs inibem não especificamente a produção de prostaglandinas e que estas desempenham vários papéis fisiológicos, sendo assim, a maioria dos efeitos secundários associados a estes fármacos, devem-se às funções das prostaglandinas. Os danos desencadeados pelo uso crónico de AINEs estão ligados, basicamente, a danos renais ou insuficiência renal, afeções gástricas e danos no fígado ¹⁹.

A toxicidade aguda dos produtos farmacêuticos é avaliada de acordo com testes padrão e segundo as *guidelines*, onde são utilizados organismos laboratoriais já estabelecidos (exemplo, algas, zooplâncton e outros invertebrados e peixes). Considerando que as prostaglandinas são produzidas numa ampla gama de vertebrados e invertebrados, é possível avaliar os seus efeitos tóxicos em diferentes organismos obtendo boas correlações. De acordo com a literatura a bactéria *Vibrio fischeri* foi o organismo mais sensível ($EC_{50} (96 h) = 14,5 \text{ mg L}^{-1}$), sendo que pouco se sabe sobre a toxicidade aguda e crónica nos peixes ¹⁹.

O DCF revelou ser o composto com níveis mais elevados de toxicidade aguda. Um estudo concluiu que, dependendo das espécies e da duração da exposição as concentrações que desencadeavam efeitos variavam entre $1 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$ e 80 mg L^{-1} . Os valores EC_{50} obtidos em testes de toxicidade aguda na *Daphnia magna*, variaram entre 22 e 80 mg L^{-1} . Os testes de toxicidade crónica deram valores de $LOEC > 2000 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$ para o DCF. O DCF revelou toxicidade em várias espécies aquáticas provocando efeitos toxicológicos como alterações na capacidade osmorreguladora, aumento da peroxidação lipídica, efeitos fitotoxicológicos como o aumento da atividade mitocondrial, efeitos tóxicos no DNA e efeitos prejudiciais nos ovos de peixes. Temos como exemplo, um estudo que obteve um $LOEC$ de $1 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$ para a truta arco-íris (*Oncorhynchus mykiss*), em que o DCF provocou alterações na ultraestrutura hepática, no glicogénio hepático e na proteína renal. Para além, disto situações de bioacumulação ocorreram em mexilhões e peixes. Nas águas residuais, foi comprovado que o DCF sofre fotodegradação formando vários produtos de transformação, sendo que não só o DCF, mas

também esses produtos podem representar um risco para os organismos aquáticos⁵⁰. O rim também foi detetado como um alvo do DCF em abutres, provocando insuficiência renal aguda. Efeitos colaterais têm sido observados em humanos no fígado incitando alterações degenerativas e inflamatórias, no trato gastrointestinal inferior e no esôfago, mas nada tem sido observado nos peixes¹⁹.

O IBP relativamente a questões de toxicidade tem mostrado afetar significativamente o crescimento de várias espécies bacterianas e fúngicas. Um estudo mostrou que quando IBP se encontra misturado com outros fármacos no ambiente, pode provocar o impedimento da proliferação celular nas células embrionárias humanas, ainda que estes danos tenham sido experienciados a concentrações superiores às encontradas no ambiente. Também num outro artigo foi analisada a presença simultânea do DCF e do IBP na *Daphnia*, sendo que os seus efeitos foram mais fortes. Esses dados indicam que, para a toxicidade aguda desses fármacos, a concentração de cada fármaco individualmente deve ser adicionada para se considerar os efeitos da combinação¹⁹. Em relação aos seus metabolitos do IBP, foi apenas reportado num estudo que ocorreu mais toxicidade em água com IBP após o tratamento com fungos, no qual apenas o metabolito hidroxilado estava presente. Um outro autor referiu que os metabolitos podem ter maior toxicidade e estar presentes no meio aquático em maior concentração do que os compostos originais⁴⁷.

Os dados de toxicidade aguda do NPX, demonstram que os produtos de fototransformação são significativamente mais tóxicos do que os compostos originais para três organismos testados *B. calyciflorus*, *T. platyurus* e *C. dubia*. A partir do estudo de dados relativamente à toxicidade foi possível notar que o NPX foi bioativo em baixas concentrações no caso dos *B. calyciflorus* e *C. dubia* e que as algas mostraram valores de toxicidade menores que os rotíferos e crustáceos. Foram realizados testes de genotoxicidade e mutagénese que concluíram que o NPX não causou danos no DNA. Os valores de EC50 e LC50 para a toxicidade aguda foram na ordem da mg L⁻¹, representando valores superiores aos que existem, normalmente, no ambiente⁵¹.

4.2. Cálculo das concentrações que não promovem efeitos tóxicos (PNECs)

A PNEC é o valor de concentração de uma substância em que abaixo deste valor nenhum efeito adverso irá ocorrer, após exposição de curta ou longa duração. Este cálculo é realizado nas ERAs e os valores são comparados com os da PEC, desta forma é possível avaliar o risco da substância¹³.

Na ausência de dados experimentais, a informação acerca da toxicidade aguda, é frequentemente derivada de estimativas das relações quantitativas estrutura-atividade (QSAR), por exemplo, aplicando o programa ECOSAR da EPA ¹⁹.

As PNECs são calculadas dividindo os parâmetros de descrição da dose toxicológica por um fator de segurança (AF). Os parâmetros mais frequentemente utilizados para derivar as PNEC são o LC50, o LOEC ou NOEC que se encontram na literatura, e permitem avaliar a toxicidade aguda e crónica ³⁰.

$$PNEC_{\text{agudo}} = \frac{EC50 \text{ ou } LC50}{1000} \quad PNEC_{\text{crónico}} = \frac{NOEC}{10}$$

Sendo que o LC50/EC50 representa as concentrações nas quais ocorre 50% de mortalidade ou inibição de uma função, obtida de estudos de ecotoxicidade de curto prazo. O NOEC é a concentração mais alta para a qual não se verifica algum efeito significativo e é obtido a partir de estudos de ecotoxicidade de longo prazo. O AF representa o grau de incerteza associado à extrapolação da informação obtida em laboratório num determinado número de espécies para as condições ambientais reais, incluindo a variabilidade inter-espécies em termos de sensibilidades, a variabilidade intra-espécies e os dados de laboratório para colmatar a extrapolação ¹³.

Para os AINEs os seguintes valores de PNEC foram identificados na literatura:

Tabela 3 – Dados de PNEC de cada um dos compostos nos 3 níveis tróficos.

AINEs	PNEC (ng L ⁻¹) alga	PNEC (ng L ⁻¹) daphnids	PNEC (ng L ⁻¹) peixe
DCF	10 ^b	20 000 ^{e,f}	50 ^{e,f}
4-OH-DIC (M)	13 694 ^{a,b}	14 665 ^{b,c}	22 140 ^{b,c}
IBP	4 010 ^b	0.2 ^g	41 561 ^{b,c}
NPX	625 500 ^b	22 360 ^b	115 200 ^b

^a EC50 estimado com ECOSAR

^b AF=1000

^c LC50 estimado com ECOSAR

^d AF=100 (fator de incerteza usado para LC50 na toxicidade crónica)

^e dados antigos

^f AF=10

^g AF=50 (fator de incerteza usado para LOEC na toxicidade aguda)

5. Avaliação do risco ambiental

De acordo com o n.º 3 do artigo 8.º da Diretiva 2001/83/CE deve ser feita uma avaliação dos potenciais riscos ambientais provocados pelos medicamentos, o seu impacto deve ser avaliado e devem ser tomadas medidas específicas para limitar o seu impacto. Para tal uma *guideline* foi adotada pela EMA em 2006 com o objetivo de descrever a avaliação dos potenciais riscos ambientais do uso de medicamentos humanos, esta avaliação deve acompanhar todas as novas autorizações de introdução de mercado ¹⁰.

As ERAs avaliam a exposição a produtos farmacêuticos baseando-se na identificação dos riscos, do destino e do comportamento dos produtos para estimar as concentrações ambientais (PECs). Ou no caso de substâncias existentes, pode recorrer-se à avaliação das concentrações ambientais realmente medidas (MECs) através de programas de monitorização e *screening*. A vantagem dos PECs prende-se essencialmente com a possibilidade de prever a concentração de moléculas novas ou que possam vir a entrar no ambiente. O MEC é, também, utilizado quando se quer avaliar a hipótese do pior cenário de risco, referindo-se aos casos em que a concentração mais alta do composto alvo é detetada, e usa-se o MEC correspondente à maior concentração medida em amostras de águas residuais ³⁰.

Segundo a *guideline* da EMA a avaliação do risco ambiental, é um processo por etapas, que recorre a 2 fases. Na fase I faz-se uma estimativa da exposição do ambiente ao fármaco, através do cálculo de PECs e da medição dos $\log K_{ow}$ ¹⁰.

Substâncias com um $\log K_{ow} > 4,5$ devem ser investigadas quanto à persistência, bioacumulação e toxicidade de acordo. Nos casos em que o valor de PEC $< 0,01 \mu\text{g L}^{-1}$ e onde não existe outra preocupação ambiental evidente, presume-se que é improvável que o medicamento represente um risco para o ambiente. Por outro lado, quando o valor de PEC é $\geq 0,01 \mu\text{g L}^{-1}$, passa-se à fase II da avaliação de risco e à análise do seu efeito. No entanto, existem substâncias que mesmo com concentrações $< 0,01 \mu\text{g L}^{-1}$ possuem toxicidade, essas substâncias devem passar à fase II e uma estratégia de avaliação de riscos adaptada ao mecanismo de ação específico deve ser realizada ¹⁰.

N fase II obtêm-se e avaliam-se as informações sobre o destino e os efeitos de um medicamento no ambiente de acordo com as *guidelines* de testes OECD, sendo que todos os dados relevantes são tidos em conta, tais como propriedades físico-químicas, dados toxicológicos, metabolismo e excreção, biodegradabilidade e persistência. Esta fase compreende dois níveis (*tiers* A e B) ⁵⁴.

No *tier A*, tendo por base testes de toxicidade aquática e do destino das substâncias e as características físico-químicas do composto (k_{ow} e k_{oc}), faz-se a avaliação dos PNECs em três níveis tróficos (alga, *daphnids* e peixe), este nível tem como objetivo fazer a previsão inicial do risco. No final do *tier A*:

Se PEC/PNEC for inferior a 1, considera-se que a substância farmacêutica não representa um risco para o meio aquático e que não é necessário realizar mais testes.

- Se a relação PEC/PNEC for superior a 1, considera-se que há um potencial impacto ambiental e testes adicionais são executados para refinar os valores de PEC e PNEC, no *tier B*, testes preferivelmente sobre o destino do composto no meio aquático.
- Se a relação PEC/PNEC estiver acima de 0,1, no caso dos microorganismos, recorre-se ao *tier B* para avaliação do destino dos compostos nos microorganismos.
- Se $K_{ow} > 1000$, significa que o fármaco tem capacidade de passar da água para os organismos e representa um potencial de bioacumulação, então um teste de bioconcentração é necessário no *tier B*.
- Se $K_{oc} > 10\ 000\ \text{kg L}^{-1}$, significa que o composto tem afinidade para se ligar às lamas dos afluentes, deve ser realizada uma avaliação ambiental do fármaco no compartimento terrestre.
- Se uma substância não for facilmente biodegradável e demonstrar uma transferência significativa para o sedimento, deve proceder-se à investigação dos efeitos nos organismos sedimentares, no *tier B* ¹⁰.

No final do *tier B* obtêm-se informações sobre o destino ambiental a longo prazo e a análise dos efeitos, para tal, faz-se uma avaliação extensa usando valores refinados para os cálculos da PEC e PNEC dos compostos originais e metabolitos ¹⁰.

5.1. Cálculo dos coeficientes de risco

5.1.1. MEC

O MEC refere-se à Concentração Ambiental Medida de um composto, e é um parâmetro utilizado para avaliar o risco de ambiental de um composto quando comparado com o seu valor de PNEC. Nesta monografia e para o cálculo do RQ consideramos o MEC como a concentração máxima obtida para cada um dos 3 compostos, nos dados de ocorrência em afluentes e efluentes evidenciados anteriormente (secção 2.2).

5.1.2. Quociente de risco (RQ)

A avaliação dos quociente de risco (RQ) é uma ferramenta útil para exprimir o potencial risco ambiental de muitos contaminantes nos ecossistemas aquáticos³⁰. Como visto anteriormente, quando a razão MEC/PNEC é igual ou superior a 1 ($RQ \geq 1$), suspeita-se que há um “alto risco” ambiental. Em alguns estudos que também interpretaram o RQ referem que quando $0,01 < RQ < 0,1$ significa que existe um “baixo risco” e quando $0,1 < RQ < 1$ se suspeita de um “médio risco”⁵⁵.

Tendo em conta os valores de PNEC da *Tabela 3* e considerando os valores de MEC das concentrações médias de ocorrências e concentrações máximas, referidas na *Tabela 2*, a seguinte avaliação de risco dos três fármacos selecionados pode ser considerada (sem se considerar os metabolitos):

- IBP

O IBP tem uma baixa solubilidade em água de 21 mg L^{-1} . Como o seu $\log K_{ow}$ máximo é 3,97 e o BCF é 3^{23} , considera-se que o IBP tem baixa capacidade de bioacumulação em organismos aquáticos. Em ambiente aquático tem um K_{oc} de 3400 L Kg^{-1} sugerindo que este adsorve a sólidos suspensos e sedimentos. O IBP demonstrou ser biodegradável durante o tratamento de afluentes. A sua semi-vida no ambiente é de aproximadamente 20 dias²³ o que significa que não é muito persistente. O MEC do IBP nos afluentes é igual a $603 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$ e nos efluentes é $55 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$. Nas algas o RQ para os afluentes é aproximadamente 150, e efluentes é 13,7. No caso da *daphnids*, obteve-se $RQ=3015000$ para afluentes e $RQ=275000$. Já para o RQ=14,5 para afluentes e para os efluentes é 1,32. Todos os valores de RQ foram superiores a 1, então considera-se que há um provável risco ambiental.

- DCF

O DCF tem um $\log K_{ow}$ de 4,5 e um BCF de 3^{23} , pelo a sua capacidade de bioconcentração também é considera baixa. A sua capacidade de partição é baixa, considerando o $\log K_{oc}=245 \text{ L kg}^{-1}$, pelo que se mantém no ambiente aquático. Como referido não sofre grande biodegradação, sofre, no entanto, fotólise na água. Não é persistente, tendo em conta o seu tempo de semi-vida no ambiente de 8 dias²³. Obtiveram-se valores de MEC= $3,02 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$ nos afluentes e para os efluentes MEC= $5,1 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$. Segundo os estudos de toxicidade realizados, obteve-se valores de PNEC de 10 ng L^{-1} na alga, $20\ 000 \text{ ng L}^{-1}$ na *daphnids* e 50 ng L^{-1} no peixe. Assim, a razão MEC/PNEC é igual a 302 nos afluentes e 510 nos efluentes na alga, 0,151 afluentes e 0,255 nos efluentes em *daphnids*, 60,4 nos afluentes e 102 nos efluentes no peixe.

Isto indica que há um risco ambiental inerente ao DCF, principalmente, nos níveis tróficos alga e peixe.

- NPX

O NPX, como referido em cima, tem um $\log K_{ow} = 3,5$ e $BCF = 3$ o que sugere que a sua bioacumulação é baixa. Atentando ao $\log K_{oc} = 330 \text{ L kg}^{-1}$ este fármaco não tem tendência a transferir da água e a adsorver em partículas sólidas ou sedimentos. O NPX não sofre hidrólise, é moderadamente biodegradável e a fotodegradação é um dos principais destinos deste fármaco no ambiente. A sua MEC é de $1,83 \mu\text{g L}^{-1}$ nos afluentes e $2,10$ nos efluentes. Recorrendo aos dados da tabela de PNECs (Tabela 3) ($PNEC = 625500 \text{ ng L}^{-1}$ na alga, 22360 na *daphnids* e 115200 no peixe) e calculando o RQ ($MEC/PNEC$) obtemos um valor de aproximadamente $0,003$ para os afluentes e $0,003$ nos afluentes na alga, $0,081$ nos afluentes e $0,09$ nos efluentes para a *daphnids* e, por fim, $0,015$ para afluentes e $0,0018$ para efluentes, como este valor é abaixo de 1 em todos os níveis tróficos, considera-se que não há um risco ambiental associado ao NPX.

Conclui-se então, que tanto o DCF como o IBP representam um risco provável para os organismos aquáticos, sendo os fármacos mais problemáticos de entre os estudados. Isto porque, os seus RQs foram superiores a 1 em praticamente todos os níveis tróficos. O IBP foi o fármaco com um maior RQ, que se verificou no nível trófico *daphnids*. No caso do DCF na *daphnids* o seu RQ foi inferior a 1 , contrariando os valores obtidos na alga e peixe. Relativamente ao NPX, pode concluir-se que os seus valores de MEC são mais baixos do que dos outros compostos, não se podendo considerar (segundos os resultados de RQ) que este represente um risco para o ambiente, e que pouca informação se encontrou sobre o mesmo, comparativamente aos outros dois compostos. Neste caso, nem mesmo a diluição decorrente da descarga dos efluentes nas águas de superfície, pode ser suficiente para diminuir ou eliminar o risco verificado.

6. Considerações finais

Nos últimos anos, a Comissão Europeia (CE) financiou vários projetos sobre o tema dos produtos farmacêuticos no meio ambiente. Esses projetos reconhecem esta situação como um problema emergente que precisa de ser prevenido e monitorizado ¹¹. Ao longo desta monografia é precisamente isto que se verifica, que a ocorrência e os riscos associados à presença dos medicamentos no ambiente não podem ser ignorados, tal como, foi comprovado depois de avaliar o potencial risco ecotoxicológico apresentado pelos produtos farmacêuticos selecionados, em que se constatou que o DCF e o IBP demonstraram ser contaminantes com probabilidade de risco toxicológico ($RQ > 1$). Também os tipos de efeitos tóxicos devem ser atentamente observados, pois podem revelar-se graves em algumas situações, como é o caso do IBP que demonstrou provocar alterações em vários organismos aquáticos a concentrações baixas. Assim, a ocorrência de AINEs, exposição e ecotoxicidade, com ênfase para os efeitos crónicos a longo prazo em organismos e possíveis efeitos da exposição a mistura de compostos, é necessária para uma melhor compreensão dos seus prováveis efeitos adversos a organismos não considerados alvos e para se obter uma visão mais abrangente do seu impacto. A ERA revelou-se uma ferramenta simples e importante para a avaliação de risco, mostrando a relevância na minimização deste problema antes do fármaco entrar no ambiente⁷.

Foi possível constatar que existe um leque de técnicas e metodologias para a identificação e medição dos AINEs no ambiente aquático, sendo que, há espaço para otimizar estas técnicas e adequá-las especificamente a determinados fármacos, para resultados mais precisos.

Evidencia-se que os fármacos abordados ocorrem em águas residuais, tanto nos afluentes como nos efluentes das ETARs, sendo que os compostos selecionados podem ocorrer na ordem das $\mu\text{g L}^{-1}$ e foi confirmado, assim, que as ETARs não conseguem remover eficazmente este tipo de fármacos, apesar de serem dos fármacos com melhores resultados de eficácia de remoção ³⁰.

Conclui-se, assim, que é essencial atentar para a preocupação da contaminação aquática de fármacos como os AINEs, através da implementação de medidas de priorização e de estratégias sustentáveis que promovam a redução dos impactos ecológicos deste tipo de produtos.

7. Referências

1. **Valor do Farmacêutico.** [Accessed: 30th March 2018]. Available at: <http://www.valordofarmaceutico.com>.
2. **Ordem dos Farmacêuticos.** [Accessed: 30th March 2018]. Available at: www.ordemfarmaceuticos.pt.
3. **Owlpharma - Consulting, Lda.**
4. **Instituto Pedro Nunes.** [Accessed: 30th March 2018]. Available at: <https://www.ipn.pt/incubadora>.
5. **Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.** [Accessed: 27th August 2018]. Available at: <https://apps.uc.pt/courses/pt/course/1172/2012-2013>.
6. **EUR-Lex.** [Accessed: 26th August 2018]. Available at: eur-lex.europa.eu.
7. KLAUS, K. **Pharmaceuticals in the Environment.** (2010) doi:10.1146/annurev-environ-052809-161223.
8. HEBERER, T. and HEBERER, T. **Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data.** *Toxicol. Lett.*, 131 (2002) 5–17.
9. CHRISTENSEN, F. M. **Pharmaceuticals in the Environment—A Human Risk?** *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 28 (1998) 212–221.
10. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). **Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use EMEA/CHMP/SWP/4447/00 corr 2*.** (2006) 1–12.
11. KUSTER, A. and ADLER, N. **Pharmaceuticals in the environment: scientific evidence of risk and its regulation.** *Philos. Trans. B*, 369 (2014).
12. TOXICOLOGY, M. O. J. **Overview of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) in Resource Limited Countries.** 4 (2018) 5–13.
13. TERNES, T. and JOSS, A. **Human Pharmaceuticals, Hormones and Fragrances: The challenge of micropollutants in urban water management.** IWA Publishing: UK, 2006. ISBN: 1843390930
14. MADIKIZELA, L. M. and CHIMUKA, L. **Simultaneous determination of naproxen, ibuprofen and diclofenac in wastewater using solid-phase extraction with high performance liquid chromatography.** 43 (2017) 264–274.
15. VERLICCHI, P., AL AUKIDY, M. and ZAMBELLO, E. **Occurrence of pharmaceutical compounds in urban wastewater: Removal, mass load and environmental risk after a secondary treatment-A review.** *Sci. Total Environ.*, 429 (2012) 123–155.
16. EVGENIDOU, E. N., KONSTANTINOY, I. K. and LAMBROPOULOU, D. A. **Science of the Total Environment Occurrence and removal of transformation products of PPCPs and illicit drugs in wastewaters : A review.** *Sci. Total Environ.*, 505 (2015) 905–926.
17. EVGENIDOU, E. N., KONSTANTINOY, I. K. and LAMBROPOULOU, D. A. **Occurrence and removal of transformation products of PPCPs and illicit drugs in wastewaters: A review.** *Sci. Total Environ.*, 505 (2015) 905–926.
18. BAZ-LOMBA, J. A. et al. **Comparison of pharmaceutical, illicit drug, alcohol, nicotine and caffeine levels in wastewater with sale, seizure and consumption data for 8 European cities.** *BMC Public Health*, 16 (2016) 1–11.
19. FENT, K., WESTON, A. A. and CAMINADA, D. **Ecotoxicology of human**

- pharmaceuticals.** *Aquat. Toxicol.*, 76 (2006) 122–159.
20. INFARMED IP. **Estatísticas do Medicamento 2008.** (2008). [Accessed: 8th August 2018]. Available at: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1229727/Estat%C3%ADstica+do+Medicamento+2008/aa4a1c8e-af8b-430e-bd8e-e2341387cec9>
 21. INFARMED IP. **Estatística do Medicamentos e Produtos de Saúde 2014.** (2014). [Accessed: 8th August 2018]. Available at: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1229727/Estatística+do+Medicamento+2014/988074f4-4f89-4a7c-9055-844cb88e93fd?version=1.2>.
 22. FERREIRA, R. **Consumo crónico de medicamentos na população de um centro de saúde.** *Rev. Port. Med. Geral e Fam.*, 23 (2007) 125–32.
 23. **PubChem.** [Accessed: 22nd April 2018]. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.
 24. NAKADA, N., TANISHIMA, T., SHINOHARA, H., KIRI, K. and TAKADA, H. **Pharmaceutical chemicals and endocrine disrupters in municipal wastewater in Tokyo and their removal during activated sludge treatment.** *Water Res.*, 40 (2006) 3297–3303.
 25. MOMPÉLAT, S., LE BOT, B. and THOMAS, O. **Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water.** *Environ. Int.*, 35 (2009) 803–814.
 26. DAVIES, N. M. and ANDERSEN, K. E. **Clinical pharmacokinetics of diclofenac. Therapeutic insights and pitfalls.** *Clin. Pharmacokinet.*, 33 (1997) 184–213.
 27. BUSER H., POIGER T., M. M. **Occurrence and Environmental Behavior of the Chiral Pharmaceutical Drug Ibuprofen in Surface Waters and in Wastewater.** *Environ. Sci. Technol.*, 33 (1999) 2529–2535.
 28. DAVIES, N. M. and ANDERSON, K. E. **Clinical pharmacokinetics of naproxen.** *Clin. Pharmacokinet.*, 32 (1997) 268–293.
 29. VERLICCHI, P., GALLETI, A., PETROVIC, M., BARCELÓ, D., AL AUKIDY, M. and ZAMBELLO, E. **Removal of selected pharmaceuticals from domestic wastewater in an activated sludge system followed by a horizontal subsurface flow bed - Analysis of their respective contributions.** *Sci. Total Environ.*, 454–455 (2013) 411–425.
 30. KOSMA, C. I., LAMBROPOULOU, D. A. and ALBANIS, T. A. **Investigation of PPCPs in wastewater treatment plants in Greece: Occurrence, removal and environmental risk assessment.** *Sci. Total Environ.*, 466–467 (2014) 421–438.
 31. SCHEYTT, T., MERSMANN, P., LINDSTÄDT, R. and HEBERER, T. **1-Octanol/water partition coefficients of 5 pharmaceuticals from human medical care: Carbamazepine, clofibric acid, diclofenac, ibuprofen, and propyphenazone.** *Water. Air. Soil Pollut.*, 165 (2005) 3–11.
 32. ZIYLAN, A. and INCE, N. H. **The occurrence and fate of anti-inflammatory and analgesic pharmaceuticals in sewage and fresh water: Treatability by conventional and non-conventional processes.** *J. Hazard. Mater.*, 187 (2011) 24–36.
 33. **ChemSpider.** Available at: <http://www.chemspider.com/>.
 34. NAS. **Physicochemical Properties and Environmental Fate.** A Framework to Guide Selection of Chemical Alternatives (2014). doi:10.17226/18872.
 35. TERNES, T. A. **Analytical methods for the determination of pharmaceuticals in aqueous environmental samples.** *Trends Anal. Chem. TrAC - Trends Anal. Chem.*, 20 (2001) 419–434.

36. GROS, M., PETROVIÉ, M. and BARCELÓ, D. **Multi-residue analytical methods using LC-tandem MS for the determination of pharmaceuticals in environmental and wastewater samples: A review**. *Anal. Bioanal. Chem.*, 386 (2006) 941–952.
37. LEE, H. B., PEART, T. E. and SVOBODA, M. L. **Determination of endocrine-disrupting phenols, acidic pharmaceuticals, and personal-care products in sewage by solid-phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry**. *J. Chromatogr. A*, 1094 (2005) 122–129.
38. SANTOS, J. L., APARICIO, I., ALONSO, E. and CALLEJÓN, M. **Simultaneous determination of pharmaceutically active compounds in wastewater samples by solid phase extraction and high-performance liquid chromatography with diode array and fluorescence detectors**. *Anal. Chim. Acta*, 550 (2005) 116–122.
39. GILART, N., CORMACK, P. A. G., MARCÉ, R. M., FONTANALS, N. and BORRULL, F. **Selective determination of pharmaceuticals and illicit drugs in wastewaters using a novel strong cation-exchange solid-phase extraction combined with liquid chromatography-tandem mass spectrometry**. *J. Chromatogr. A*, 1325 (2014) 137–146.
40. REMBERGER, M., WIKLUND, P., WOLDEGIORGIS, A., VIKTOR, T., KAJ, L. and BRORSTRÖM-LUNDÉN, E. **Anti-inflammatory and analgesic drugs in WWTP influent and effluent streams and the occurrence in the aquatic environment**. (2009) 2–38.
41. BABIĆ, S., AŠPERGER, D., MUTAVDŽIĆ, D., HORVAT, A. J. M. and KAŠTELAN-MACAN, M. **Solid phase extraction and HPLC determination of veterinary pharmaceuticals in wastewater**. *Talanta*, 70 (2006) 732–738.
42. KOSJEK, T., HEATH, E. and KRBAVČIČ, A. **Determination of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs) residues in water samples**. *Environ. Int.*, 31 (2005) 679–685.
43. SANTOS, J. L., APARICIO, I., CALLEJÓN, M. and ALONSO, E. **Occurrence of pharmaceutically active compounds during 1-year period in wastewaters from four wastewater treatment plants in Seville (Spain)**. *J. Hazard. Mater.*, 164 (2009) 1509–1516.
44. STÜLTEN, D., ZÜHLKE, S., LAMSHÖFT, M. and SPITELLER, M. **Occurrence of diclofenac and selected metabolites in sewage effluents**. *Sci. Total Environ.*, 405 (2008) 310–316.
45. SANTOS, L. H. M. L. M., GROS, M., RODRIGUEZ-MOZAZ, S., DELERUE-MATOS, C., PENA, A., BARCELÓ, D. and MONTENEGRO, M. C. B. S. M. **Contribution of hospital effluents to the load of pharmaceuticals in urban wastewaters: Identification of ecologically relevant pharmaceuticals**. *Sci. Total Environ.*, 461–462 (2013) 302–316.
46. PEREIRA, A. M. P. T., SILVA, L. J. G., MEISEL, L. M., LINO, C. M. and PENA, A. **Environmental impact of pharmaceuticals from Portuguese wastewaters: Geographical and seasonal occurrence, removal and risk assessment**. *Environ. Res.*, 136 (2015) 108–119.
47. FERRANDO-CLIMENT, L., COLLADO, N., BUTTIGLIERI, G., GROS, M., RODRIGUEZ-RODA, I., RODRIGUEZ-MOZAZ, S. and BARCELÓ, D. **Comprehensive study of ibuprofen and its metabolites in activated sludge batch experiments and aquatic environment**. *Sci. Total Environ.*, 438 (2012) 404–413.
48. SUÁREZ, S., CARBALLA, M., OMIL, F. and LEMA, J. M. **How are pharmaceutical and personal care products (PPCPs) removed from urban wastewaters?**

- Rev. Environ. Sci. Biotechnol., 7 (2008) 125–138.
49. CLEUVERS, M. **Mixture toxicity of the anti-inflammatory drugs diclofenac, ibuprofen, naproxen, and acetylsalicylic acid.** Ecotoxicol. Environ. Saf., 59 (2004) 309–15.
 50. VIENO, N. and SILLANPÄÄ, M. **Fate of diclofenac in municipal wastewater treatment plant - A review.** Environ. Int., 69 (2014) 28–39.
 51. ISIDORI, M., LAVORGNA, M., NARDELLI, A., PARRELLA, A., PREVITERA, L. and RUBINO, M. **Ecotoxicity of naproxen and its phototransformation products.** Sci. Total Environ., 348 (2005) 93–101.
 52. HOEGER, B., KÖLLNER, B., DIETRICH, D. R. and HITZFELD, B. **Water-borne diclofenac affects kidney and gill integrity and selected immune parameters in brown trout (*Salmo trutta f. fario*).** Aquat. Toxicol., 75 (2005) 53–64.
 53. POMATI, F., NETTING, A. G., CALAMARI, D. and NEILAN, B. A. **Effects of erythromycin, tetracycline and ibuprofen on the growth of *Synechocystis* sp. and *Lemna minor*.** Aquat. Toxicol., 67 (2004) 387–96.
 54. BOUISSOU-SCHURTZ, C., HOUETO, P., GUERBET, M., BACHELOT, M., CASELLAS, C., MAUCLAIRE, A. C., PANETIER, P., DELVAL, C. and MASSET, D. **Ecological risk assessment of the presence of pharmaceutical residues in a French national water survey.** Regul. Toxicol. Pharmacol., 69 (2014) 296–303.
 55. HERNANDO, M. D., MEZCUA, M., FERNÁNDEZ-ALBA, A. R. and BARCELÓ, D. **Environmental risk assessment of pharmaceutical residues in wastewater effluents, surface waters and sediments.** Talanta, 69 (2006) 334–342.