

UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA
Faculdade de Ciências e Tecnologia
Departamento de Ciências e Engenharia do Ambiente

**REMOÇÃO DE COMPOSTOS FARMACÊUTICOS PERSISTENTES DAS ÁGUAS
EFEITOS NO AMBIENTE E NA SAÚDE HUMANA**

Ana Luísa Rei Rodrigues Roque

Dissertação apresentada na Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa
para a obtenção do grau de Mestre em Engenharia do Ambiente, *perfil Engenharia Sanitária*

Orientador: Prof^a. Doutora Maria Gabriela Lourenço da Silva Féria de Almeida

Lisboa
2009

AGRADECIMENTOS

À Prof. Doutora Gabriela Almeida pelas discussões científicas e ajuda na elaboração deste trabalho.

Aos meus colegas de mestrado quero expressar o meu reconhecimento pelo companheirismo e espírito de entreaajuda demonstrado.

Aos meus amigos e família pela ajuda, apoio e interesse com que sempre acompanharam a evolução deste trabalho.

Ao Gonçalo, que me soube transmitir uma palavra de força e coragem para ultrapassar algumas dificuldades encontradas durante a execução deste trabalho.

Ao meu avô Miguel, e especialmente à minha avó Maria de Jesus, que apesar de não estar presente nesta etapa da minha vida, sempre ansiou por ela.

Finalmente, um agradecimento muito especial aos meus pais, Vítor e Teresa, pelo apoio inestimável que sempre evidenciaram para o meu sucesso escolar. É com profunda gratidão que reconheço o investimento e o esforço pessoal que sempre empregaram neste sentido.

RESUMO

Apesar da concentração dos compostos farmacêuticos no meio hídrico ser vestigial, a sua continuada introdução poderá, a longo prazo, constituir um potencial risco tanto para organismos aquáticos, como para o Homem. Deste modo, a preocupação relativa à presença destas substâncias tóxicas no ambiente tem vindo a aumentar desde o início dos anos noventa, bem como a necessidade em avaliar os riscos inerentes.

Estes compostos não são completamente degradados pelo organismo humano, sendo excretados nas fezes e na urina sob a forma inalterada ou sob a forma de metabolitos. Por conseguinte, e pelo facto de muitos destes compostos serem sujeitos a eliminações inadequadas (como é no caso das instalações sanitárias), são descarregados no meio hídrico por via das estações de tratamento de águas residuais, caso estas não estejam munidas de sistemas adequados à remoção destes compostos. Desta forma, e dada a sua elevada persistência, diversos compostos farmacêuticos pertencentes a diferentes classes têm sido detectados no ambiente.

Neste trabalho são avaliados os potenciais efeitos da presença de três compostos farmacêuticos no meio hídrico (carbamazepina, diclofenac e ácido clofíbrico), bem como a eficiência de remoção face a diferentes sistemas de tratamento de águas residuais.

Verifica-se que a carbamazepina, o diclofenac e o ácido clofíbrico apresentam toxicidade crónica e aguda, reforçando a necessidade da existência de um sistema de tratamento suficientemente eficaz na remoção destes compostos das águas e águas residuais.

De entre os vários processos de tratamento analisados constata-se que a ozonização, os processos avançados de oxidação, a osmose inversa e o carvão activado são aqueles que apresentam uma maior remoção da carbamazepina (>98%) e do diclofenac (>85%), face aos restantes processos. Em relação ao ácido clofíbrico, este foi removido de forma mais eficiente pelos processos de ozonização, processos avançados de oxidação, osmose inversa e leitos de macrófitas, com eficiências de remoção superiores a 80%.

Com o presente estudo constatou-se que o processo de ozonização parece ser o processo mais adequado para a remoção completa dos três fármacos analisados, revelando-se a melhor tecnologia para a remoção destes compostos das águas.

Assim, sugere-se a necessidade de estudar à escala laboratorial, potenciais sequências de operações e processos unitários que permitam a maximização da remoção da carbamazepina,

diclofenac e ácido clofbrico. Isto de forma a garantir a minimização da sua presença no meio hídrico, contribuindo de forma mais eficaz para a diminuição dos potenciais riscos para o ambiente e para a saúde humana.

Palavras-Chave: Ácido clofbrico, carbamazepina, diclofenac, eficiência de remoção, ozonização.

SUMMARY

Although the amount of the pharmaceuticals in the aquatic environment is low, its continuous input may constitute in the long term a potential risk for aquatic organisms and to human health. Thus, the concern for pharmaceuticals and personal care products as toxic substances in the environment and the need to assess their environmental risk have greatly increased since the early nineties.

These compounds aren't completely degraded in the human body, being excreted via feces and urine in the unchanged or metabolite form. Therefore, and because many of these compounds are improperly eliminated (such as in sanitary facilities), they are directly discharged in the aquatic environment through sewage treatment plants, if they aren't provided with adequate systems to remove these compounds. Thus, and given its high persistence, several pharmaceutical compounds belonging to different classes have been detected in the environment.

In this study is evaluated the potential effects of the presence of three pharmaceutical compounds in the aquatic environment (carbamazepine, diclofenac and clofibric acid), and the removal efficiency against different systems of wastewater treatment.

Carbamazepine, diclofenac and clofibric acid shows acute and chronic toxicity, reinforcing the need for an effective treatment system to remove these compounds from water and sewage.

Treatment technologies analyzed reveals that ozonation, advanced oxidation processes, reverse osmosis and activated carbon are those who have greater removal of carbamazepine (>98%) and diclofenac (>85%), compared to other processes. Clofibric acid was removed more efficiently by ozonation, advanced oxidation processes, reverse osmosis and constructed wetlands with removal efficiencies greater than 80%.

With this study, the ozonation looks like the process that allows too completely remove the three drugs examined, being the best technology for the removal of these compounds from water.

Thereby, a laboratory scale study is proposed, where potential sequences of operations and unit processes needs to be investigated to allow the maximization of the removal of carbamazepine, diclofenac and clofibric acid; with this, minimization of their presence in the aquatic environment is ensured, contributing more effectively to the reduction of the potential risks to the environment and human health.

Key-Words: Carbamazepine, clofibric acid, diclofenac, ozonation, removal efficiency.

ABREVIATURAS

- CAE – concentração ambiental estimada
- CAG – carvão activado granular
- CAP – carvão activado em pó
- CAS – *conventional activated sludge*
- CBO₅ – carência bioquímica de oxigénio, 5 dias
- CCEP – concentração com efeitos previstos
- CMBR – *conventional membrane bioreactor*
- CQO – carência química de oxigénio
- CSEP – concentração sem efeitos previstos
- DDA – doses diárias aceitáveis
- EC₅₀ – *effective concentration 50%*
- ETAR – estação de tratamento de águas residuais
- EUA – Estados Unidos da América
- F/M – *Food/Microorganisms*
- FBC – factor de bioconcentração
- FDI – factor de incerteza
- FEDESA – Federação europeia da saúde animal
- GC – *gas chromatography*
- HFCW – *horizontal flow constructed wetland*
- HMBR – *hybrid membrane bioreactor*
- HPLC – *high-performance liquid chromatography*
- I₇₀ – ingestão média de fármacos durante a vida (70 anos)
- IDAP – ingestão diária de água potável
- JMS – *jet mixed separator*
- K_{ow} – coeficiente de partição octanol-água
- LC₅₀ – *lethal concentration 50*

LDQ – limite de quantificação

LOEC – *lowest observed effect concentration*

LOEL – *lowest observed effect level*

MBR – *membrane bioreactors*

MDS – margem de segurança

MF – microfiltração

MS – *mass spectrometry*

MVS – matéria volátil em suspensão

NF – nanofiltração

NOAEL – *no observed adverse effect level*

NOEC – *no observed effect concentration*

OI – osmose inversa

PCP – produtos de cuidados pessoais

PDP – ponto de partida

ppb – partes por bilhão

ppt – partes por trilião

SBR – *sequencing batch reactor*

SF – *sand filtration*

SNS – sistema nacional de saúde

STC – sistema de tratamento convencional

TBT – tributil-estanho

TD – dose terapêutica

TRH – tempo de retenção hidráulico

UF - ultrafiltração

UV – ultra-violeta

VFCW – *vertical flow constructed wetland*

WWTP – *wastewater treatment plants*

ÍNDICE

RESUMO.....	VII
SUMMARY.....	IX
ABREVIATURAS.....	XI
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 ASPECTOS GERAIS.....	1
1.2 IMPORTÂNCIA DO ESTUDO DA CONTAMINAÇÃO DAS ÁGUAS POR FÁRMACOS E SEUS METABOLITOS.....	2
1.3 OBJECTIVOS	5
1.4 METODOLOGIA E ESTRUTURA DA DISSERTAÇÃO	5
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	7
2.1 EFEITOS SINÉRGICOS E ECOTOXICOLÓGICOS.....	7
2.2 EFEITOS DOS COMPOSTOS FARMACÊUTICOS NA SAÚDE HUMANA	12
2.3 FORMAS DE DETECÇÃO	18
2.4 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS FARMACÊUTICOS	18
2.4.1 <i>Partição</i>	18
2.4.2 <i>Degradação</i>	20
2.4.3 <i>Bioacumulação, bioamplificação e biotransformação</i>	21
2.5 PROCESSOS DE TRATAMENTO DE ÁGUAS RESIDUAIS E EFICIÊNCIA DE SISTEMAS	22
2.5.1 <i>Processos de tratamento de águas residuais</i>	22
2.5.1.1 Lamas Activadas.....	22
2.5.1.2 Ozonização.....	24
2.5.1.3 Processos Avançados de Oxidação	25
2.5.1.4 Bioreactores de Membrana	27
2.5.1.5 Microfiltração.....	28
2.5.1.6 Ultrafiltração.....	29
2.5.1.7 Nanofiltração	29
2.5.1.8 Osmose Inversa	29
2.5.1.9 Carvão Activado	30

2.5.1.10	Leitos Percoladores	31
2.5.1.11	Leitos de Macrófitas	32
2.5.2	<i>Eficiências dos Sistemas de Tratamento de Águas</i>	34
2.6	ESTUDOS REALIZADOS E LACUNAS EXISTENTES	60
3	GRUPOS DE COMPOSTOS FARMACÊUTICOS ANALISADOS	63
3.1	ANTIBIÓTICOS E ANTIDEPRESSIVOS	63
3.1.1	<i>CARBAMAZEPINA</i>	67
3.1.1.1	Efeitos Ecotoxicológicos.....	68
3.1.1.2	Remoção da carbamazepina nas ETAR	71
3.2	ANTI-INFLAMATÓRIOS	73
3.2.1	<i>DICLOFENAC</i>	74
3.2.1.1	Efeitos Ecotoxicológicos.....	76
3.2.1.2	Remoção do diclofenac nas ETAR.....	79
3.3	CARDIOVASCULARES	81
3.3.1	<i>ÁCIDO CLOFÍBRICO</i>	82
3.3.1.1	Efeitos Ecotoxicológicos.....	83
3.3.1.2	Remoção de ácido clofibrico em ETAR.....	85
4	DISCUSSÃO E CONCLUSÕES	89
4.1	PERSPECTIVAS DE TRABALHO FUTURO	94
5	BIBLIOGRAFIA	95

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1 – Ocorrência e dispersão de farmacêuticos no ambiente	3
Figura 1.2 – Comparação entre as concentrações máximas de fármacos em águas residuais tratadas, e sua toxicidade crónica nos organismos aquáticos.	4
Figura 2.1 – Relação entre o Log K_{ow} e o aumento da taxa de remoção de compostos farmacêuticos.....	20
Figura 2.2 – Esquema representativo do sistema convencional de lamas activadas.....	23
Figura 2.3 – Diagrama esquemático do sistema de desinfecção por ozono.....	25
Figura 2.4 – Diagrama esquemático de bioreactores de membrana: (a) bioreactor integrado com módulo de membranas imerso, e (b) bioreactor com unidade de membranas externa.....	27
Figura 2.5 – Diagrama esquemático de um processo de membranas por osmose inversa com pré e pós-tratamento	30
Figura 2.6 – Diagrama esquemático de colunas de carvão activado.....	31
Figura 2.7 – Diagrama esquemático de um leito percolador.....	32
Figura 2.8 – Diagrama esquemático de um leito de macrófitas	33
Figura 2.9 – Diagramas esquemáticos de leitos de macrófitas de fluxo superficial e fluxo sub-superficial....	34
Figura 2.10 – Eficiência de remoção de compostos farmacêuticos na ETAR de Cilfynydd (leitões percoladores) e na ETAR de Coslech (lamas activadas)	40
Figura 2.11 – Pontos de aplicação possíveis para aplicação de ozonização ou processos avançados de oxidação, para a degradação dos compostos farmacêuticos	43
Figura 2.12 – Eficiências de remoção de compostos farmacêuticos após a filtração por areia e ozonização.	46
Figura 2.13 – Diagrama esquemático do sistema de filtração por membranas	50
Figura 2.14 – Diagrama esquemático do sistema piloto de ultrafiltração + osmose inversa	53
Figura 2.15 – Remoção de compostos farmacêuticos e produtos de cuidados pessoais com carvão activado em pó combinado com sais de ferro, à escala piloto	56
Figura 2.16 – Resultados experimentais da remoção de fenoprofen e ibuprofeno em função da concentração de CAG e dos diferentes valores de pH testados.....	58
Figura 2.17 – Diagrama esquemático da experiência em contínuo.....	59
Figura 2.18 – Remoção média dos fármacos analisados para 65 dias	59
Figura 3.1 – Consumo de medicamentos ansiolíticos, hipnóticos e sedativos e antidepressivos no mercado do SNS em ambulatório (Dose Diária Definida/1000 habitantes/dia).....	66
Figura 3.2 – Estrutura química da carbamazepina	67
Figura 3.3 – Eficiência de remoção da carbamazepina nas ETAR.	71
Figura 3.4 – Eficiências de remoção da carbamazepina, ibuprofeno e ácido clofíbrico pela LECA, para cada concentração inicial e tempo de contacto de 144 horas. (a) ensaios realizados com cada composto presente individualmente na água e (b) ensaios realizados com a mistura de compostos.....	73

Figura 3.5 – Estrutura química do diclofenac.....	75
Figura 3.6 – Eficiência de remoção do diclofenac nas ETAR.	80
Figura 3.7 – Estrutura química do ácido clofíbrico.....	82
Figura 3.8 – Representação da estação piloto utilizada no estudo	86
Figura 3.9 – Concentração de ácido clofíbrico obtidas nos processos analisados	86
Figura 4.1 – Possíveis pontos de introdução do processo de ozonização num sistema de tratamento de águas residuais.....	93
Figura 4.2 – Possíveis pontos de introdução do processo de ozonização num sistema de tratamento de águas para abastecimento público.....	93

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 2.1 – Efeitos significativos advindos da exposição aguda (6dias) e crónica (30dias) a compostos farmacêuticos, nos bioensaios realizados com <i>Daphnia magna</i>	10
Quadro 2.2 – Classificação de perigosidade segundo os valores de EC ₅₀	11
Quadro 2.3 – Exposição indirecta a compostos farmacêuticos através da ingestão de água potável na Alemanha.....	13
Quadro 2.4 – Comparação entre a exposição a determinados compostos farmacêuticos através do consumo de água potável e as doses diárias aceitáveis	14
Quadro 2.5 – Resumo da informação clínica e pré-clínica relevante	15
Quadro 2.6 – Informação de suporte ao cálculo das doses diárias aceitáveis para cada composto farmacêutico.....	16
Quadro 2.7 – Informação de suporte do cálculo da concentração sem efeitos previstos para cada composto farmacêutico.....	16
Quadro 2.8 – Concentrações ambientais calculadas e caracterização de risco – CAE, CCEP, margens de segurança e rácios CCEP/CSEP	17
Quadro 2.9 – Partição de compostos farmacêuticos segundo a gradação de log K _{ow}	19
Quadro 2.10 – Classificação dos regimes de lamas activadas.....	24
Quadro 2.11 – Remoção média de alguns compostos farmacêuticos por bioreactores de membrana e lamas activadas convencional	38
Quadro 2.12 – Estudos representativos de 4 fármacos mais comuns tratados por processos avançados de oxidação	41
Quadro 2.13 – Resumo da degradação de alguns compostos farmacêuticos após ozonização e processos avançados de oxidação.....	44
Quadro 2.14 – Eficiências de remoção (%) das substâncias activas farmacêuticas após filtração por areia e ozonização.....	45
Quadro 2.15 – Concentrações médias afluentes e eficiências de remoção obtidas para diferentes épocas do ano e por diferentes sistemas de tratamento.....	48
Quadro 2.16 – Concentrações mínimas, máximas (entre parêntesis) e médias de fármacos e PCP afluentes, e eficiências de remoção (%) observadas no VFCW e na SF com carga hidráulica de 70 mm/d, relativamente a fluxos saturados e insaturados.	49
Quadro 2.17 – Pressões aplicadas a cada membrana e caudal inicial de permeado	51
Quadro 2.18 – Rejeição média (%) de disruptores endócrinos e de fármacos presentes na água do lago Ontário pelas membranas.....	51
Quadro 2.19 – Rejeição média (%) de disruptores endócrinos e de fármacos presentes no efluente da ETAR com MBR, pelas membranas.....	52

Quadro 2.20 – Remoção dos compostos farmacêuticos através do sistema piloto de ultrafiltração e osmose inversa	54
Quadro 2.21 – Resultados obtidos à escala real para a microfiltração e osmose inversa	55
Quadro 2.22 – Resultados obtidos à escala real com carvão activado granular (ng/L)	57
Quadro 3.1 – Grupos de antidepressivos, respectivas características e exemplos	65
Quadro 3.2 – Características organolépticas e físico-químicas da carbamazepina	68
Quadro 3.3 – Valores experimentais de NOEC, LOEC e EC50 obtidos com bactérias, rotíferos, cladóceros e peixes submetidos a carbamazepina.	69
Quadro 3.4 – Efeitos tóxicos da carbamazepina sobre os diferentes modelos e biomarcadores da bateria de testes ecotoxicológicos propostos.....	70
Quadro 3.5 – Grupos de anti-inflamatórios não esteróides, respectivas características e exemplos.....	74
Quadro 3.6 – Características físico-químicas do diclofenac	75
Quadro 3.7 – Valores experimentais de NOEC, LOEC e EC50 obtidos com bactérias, rotíferos, cladóceros e peixes submetidos a diclofenac.	76
Quadro 3.8 – Dados toxicológicos do diclofenac sobre os organismos aquáticos	78
Quadro 3.9 – Concentrações afluentes e efluentes e eficiências de remoção de diclofenac nas ETAR.	79
Quadro 3.10 – Subgrupos farmacoterapêuticos de medicamentos para o aparelho cardiovascular e respectivas funções	81
Quadro 3.11 – Características físico-químicas do ácido clofbrico.....	83
Quadro 3.12 – Valores experimentais de NOEC, LOEC e EC50 obtidos com bactérias, rotíferos, cladóceros e peixes submetidos a ácido clofbrico.	84
Quadro 3.13 – Efeitos ecotoxicológicos do ácido clofbrico.....	84
Quadro 4.1 – Eficiências máximas de remoção dos diferentes sistemas de tratamento, relativamente aos três compostos farmacêuticos estudados.....	91

1 Introdução

1.1 Aspectos Gerais

Os compostos farmacêuticos constituem um vasto grupo de compostos medicinais extensivamente utilizados na medicina humana e veterinária, constituindo uma classe de contaminantes ambientais de crescente preocupação. Podem ser de origem natural ou sintética, sendo produzidos para desempenharem uma função específica (Morley, 2008).

Os compostos farmacêuticos tais como analgésicos, antibióticos, anticonvulsivos, medicamentos para patologias cancerígenas, reguladores de colesterol e medicamentos psiquiátricos têm sido encontrados nas massas de água em diversas partes do mundo (em rios, albufeiras, lagos, córregos e canais, bem como em sistemas marinhos), sendo também a sua presença detectada em águas subterrâneas (Jones *et al.*, 2004).

Apesar da concentração dos compostos farmacêuticos no meio hídrico ser vestigial, a sua continuada introdução poderá, a longo prazo, constituir um potencial risco tanto para organismos aquáticos, como para a saúde humana (Klavarioti *et al.*, 2008). Deste modo, a preocupação relativa à presença destas substâncias tóxicas no ambiente tem vindo a aumentar desde o início dos anos noventa, bem como a necessidade em avaliar os seus riscos inerentes (Miège, 2009).

Muitos estudos têm sido realizados com o objectivo da avaliação dos riscos associados à presença de compostos químicos potencialmente nocivos, conduzindo a algumas situações de proibição da sua utilização em determinados países (Japão e França), como é o caso dos TBT (Tributil estanho). Contudo, tem havido comparativamente menos preocupação e medidas de acção para abordar a presença de compostos farmacêuticos no ambiente (Jones *et al.*, 2004).

A informação disponível acerca da ecotoxicologia destes compostos é escassa, não permitindo captar o modo de acção típico destas substâncias biologicamente activas (Jones *et al.*, 2004).

Com a introdução contínua de compostos farmacêuticos no ambiente, mesmo em baixas concentrações, é pouco provável que se verifiquem efeitos tóxicos agudos; por esta razão, a existência de testes exclusivos para o estudo dos referidos efeitos é vista com algumas reservas por muitos investigadores. Pelo contrário, os efeitos crónicos têm maior probabilidade de ocorrência a longo termo, mas os estudos deste tipo podem demorar vários anos até que se consigam obter resultados conclusivos (Jones *et al.*, 2004).

Dbska *et al.* (2004) referem vários estudos realizados acerca do metabolismo e do destino de compostos farmacêuticos em seres humanos e em animais, onde demonstraram que uma grande fracção é excretada nas fezes e na urina, sob a forma inalterada ou sob a forma de metabolitos. Por conseguinte, e pelo facto de muitos destes compostos serem sujeitos a eliminações inadequadas (como é o caso das instalações sanitárias), são descarregados no meio hídrico por via das estações de tratamento de águas residuais (ETAR), caso estas não estejam munidas de equipamentos apropriados à remoção destes compostos (Okuda *et al.*, 2009). Os compostos farmacêuticos podem também ser directamente lançados no meio hídrico sem qualquer tratamento. Estas situações conduzem à poluição do meio hídrico podendo, segundo Jones *et al.* (2004) ocorrer em concentrações de partes por bilião (ppb) ou partes por trilião (ppt) (em que 1 ppt equivale a 1 ng/L). Apesar de se tratar de concentrações muito baixas e de difícil detecção, estes compostos têm o potencial de causar danos ambientais. Segundo os mesmos autores, várias operações e processos unitários utilizados no tratamento de águas, tais como o carvão activado, ozono e tecnologias com recurso a membranas, podem reduzir significativamente a carga destes compostos; contudo estes tratamentos ainda não têm um uso generalizado entre as ETAR, dado o seu elevado custo.

1.2 Importância do estudo da contaminação das águas por fármacos e seus metabolitos

À excepção dos antibióticos, a maioria dos compostos farmacêuticos são substâncias químicas produzidas pelo Homem, não se encontrando por isso presentes na natureza. Assim sendo, se a sua presença é detectada no ambiente, só poderá provir do uso humano ou veterinário. As principais fontes de compostos farmacêuticos de uso humano, no meio hídrico são: a sua excreção após uso, a incorrecta eliminação dos medicamentos não utilizados e, a uma escala muito menor, os desperdícios e derrames ocorridos durante a sua produção (Jones *et al.*, 2004).

Áreas com elevada densidade populacional e/ou com presença significativa de animais de criação, constituem as situações mais preocupantes e, ao contrário das descargas industriais, não têm presentemente valores limite para as concentrações de compostos farmacêuticos descarregados no ambiente a partir de ETAR ou de fontes agrícolas (Jones *et al.*, 2004).

Heberer (2002), reforça a ideia de que os compostos farmacêuticos utilizados na medicina humana não são completamente absorvidos pelo corpo humano, sendo muitas das vezes excretados, apenas ligeiramente transformados ou sem sofrerem qualquer tipo de transformação, conjugados com moléculas polares (como é o caso dos glicuronídeos). Os

fármacos que não são removidos nas ETAR, acabam então por ser descarregados juntamente com os efluentes tratados, contaminando rios, estuários, lagos e também, mas raramente, águas subterrâneas e águas para consumo. Ao serem removidos nas ETAR, estes compostos podem ser transferidos para as lamas que são aplicadas na agricultura, podendo contaminar o solo, escoar os seus lixiviados para as águas superficiais, bem como poderá ocorrer a sua infiltração, pondo em risco a qualidade das águas subterrâneas (Fent *et al.*, 2006). Da mesma maneira, os fármacos utilizados na medicina veterinária, podem entrar no meio hídrico através da aplicação de estrume em campos agrícolas e da sua conseqüente escorrência. Outra via da contaminação é pela utilização directa de compostos farmacêuticos na aquacultura.

A Figura 1.1 apresenta todas as relações possivelmente existentes, relacionadas com a presença destes compostos em vários tipos de águas, bem como as suas origens e destinos. Muitos destes compostos são resistentes à biodegradação e não são completamente eliminados no processo de tratamento das ETAR. Encontram-se presentes no ambiente, tanto na forma inalterada como na forma de metabolitos.

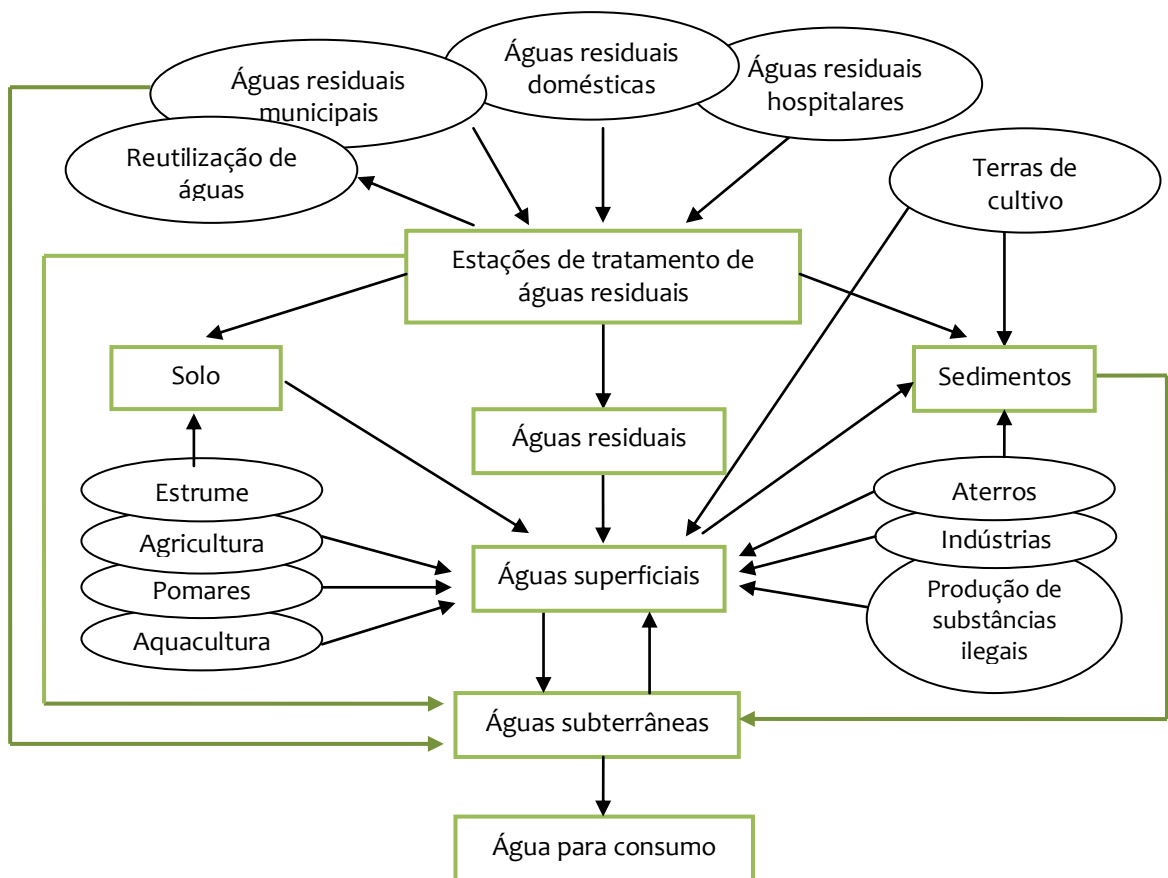
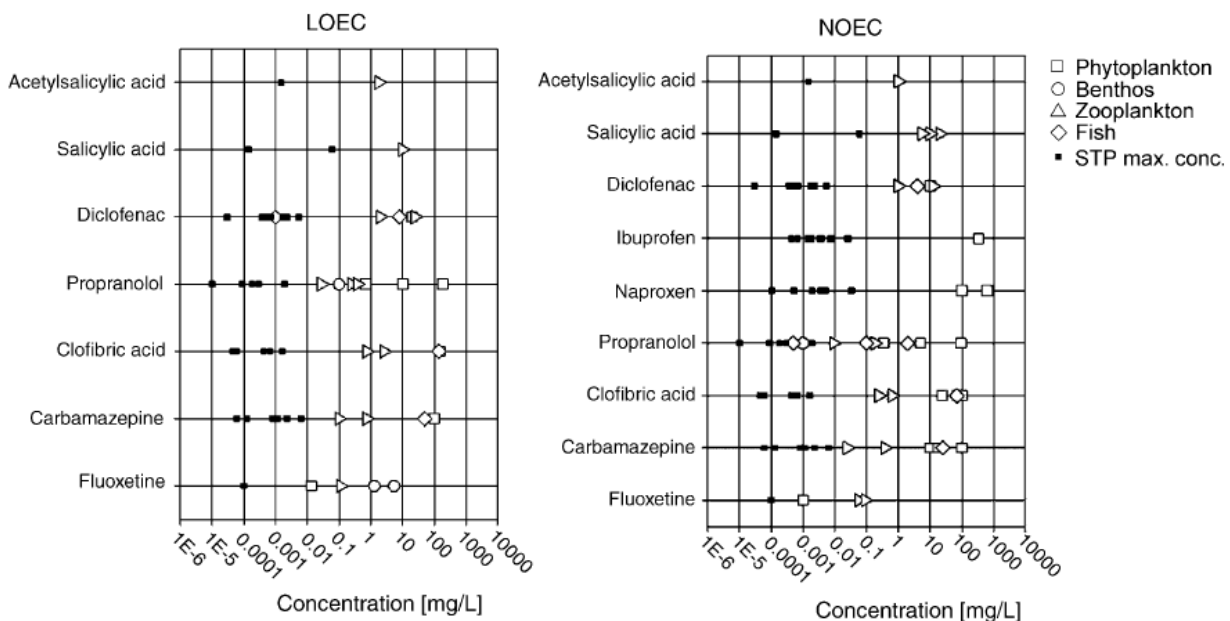


Figura 1.1 – Ocorrência e dispersão de fármacos no ambiente (Adaptado de Dsbka *et al.*, 2004)

A preocupação ambiental não passa necessariamente pelo elevado volume de produção de um determinado composto farmacêutico, mas sim pela sua persistência no ambiente e pela sua actividade biológica crítica, resultando na elevada toxicidade e no potencial para gerar efeitos nos processos biológicos chave, como é o caso da reprodução. Segundo Filho (2007), para além da persistência dos fármacos no ambiente, outro problema resulta de estes terem sido produzidos para desencadear efeitos fisiológicos específicos, tornando o biota mais susceptível a impactes advindos da presença destes compostos no meio hídrico. Embora a concentração de alguns fármacos seja baixa, a sua combinação poderá ter efeitos pronunciados devido ao mecanismo de acção sinérgica.

Existem numerosos artigos originais e comentários de diversos autores, acerca da ocorrência e de quantidades de compostos farmacêuticos assinalados em sistemas hídricos. De acordo com Fent *et al.* (2006), são detectados cerca de 80 a 100 fármacos e seus metabolitos, tanto nos efluentes como nas águas superficiais. Estes compostos são maioritariamente detectados na gama dos nanogramas e microgramas por litro (ng-µg/L) podendo, no entanto, ser suficientes para induzir efeitos tóxicos, como se verifica na Figura 1.2.



LOEC - Lowest Observed Effect Concentration
 NOEC - No Observed Effect Concentration
 STP max. conc. = maximum concentration in sewage treatment plants

Figura 1.2 – Comparação entre as concentrações máximas de fármacos em águas residuais tratadas, e sua toxicidade crónica nos organismos aquáticos (Fent *et al.*, 2006).

1.3 Objectivos

Esta dissertação tem por objectivos:

- contribuir para a avaliação da persistência de compostos farmacêuticos e dos potenciais efeitos da presença destes compostos no ambiente, nomeadamente no meio hídrico e por consequência no Homem, e
- avaliar a possibilidade de remoção destes compostos face aos diferentes sistemas de tratamento de águas residuais (biológicos e físico-químicos).

1.4 Metodologia e Estrutura da Dissertação

Esta dissertação teve como base a pesquisa bibliográfica através da qual se tentou contribuir para um melhor entendimento e sensibilização, acerca dos potenciais efeitos causados pela presença de compostos farmacêuticos no meio hídrico.

Por forma a concretizar os objectivos propostos, a dissertação encontra-se dividida em cinco capítulos.

No primeiro capítulo consta a introdução, onde se fez um enquadramento geral do tema em estudo. São ainda delineados os objectivos da presente dissertação, bem como a sua estrutura e metodologia adoptada.

O segundo capítulo é constituído pela revisão bibliográfica que serviu de base teórica a este estudo, e que conduziu à selecção dos compostos a analisar.

No terceiro capítulo são analisados os três compostos farmacêuticos seleccionados.

No quarto capítulo encontram-se a discussão e principais conclusões deste estudo.

2 Revisão bibliográfica

O desenvolvimento da indústria farmacêutica, que nos dias de hoje disponibiliza para o mercado milhões de substâncias de uso terapêutico e não terapêutico, originou um grave problema ambiental, o qual tem vindo a suscitar a especial atenção e preocupação das agências ambientais de várias nações (Filho, 2007).

Na União Europeia, são utilizadas na medicina humana cerca de 3 000 substâncias diferentes, como analgésicos e anti-inflamatórios, contraceptivos, antibióticos, reguladores de lípidos, anti-hipertensores, entre muitos outros. Adicionalmente, um elevado número de compostos farmacêuticos são utilizados na medicina veterinária, entre eles os antibióticos e anti-inflamatórios (Fent *et al.*, 2006).

Em Portugal foram vendidas 251 116 678 embalagens de medicamentos em 2008 (Observatório do Medicamento e Produtos de Saúde, 2009), o que cruzado com a população residente no mesmo ano (10 627 250 habitantes (INE, 2009)), equivale a cerca de 24 embalagens *per capita*, demonstrando o consumo substancial de compostos farmacêuticos.

Segundo Fent *et al.*, (2006), os fármacos pertencentes à classe dos anti-inflamatórios não esteróides, são regularmente documentados como sendo os mais frequentemente utilizados. Encontram-se entre eles o ácido acetilsalicílico, paracetamol, ibuprofeno, naproxeno, diclofenac, o antidiabético oral metformina e o anti-epiléptico carbamazepina.

2.1 Efeitos Sinérgicos e Ecotoxicológicos

Segundo Boyd e Furlong (2002), pesquisas recentes têm demonstrado que muitos compostos farmacêuticos podem ser bioacumuláveis, afectando negativamente os organismos aquáticos através da alteração dos seus processos fisiológicos, funções reprodutivas, aumentando as taxas de cancro, bem como podem contribuir para o desenvolvimento da resistência de estirpes de bactérias a antibióticos.

Na generalidade, pouco se sabe acerca dos efeitos causados nas espécies *nontarget* no ambiente. As relações dose-resposta dos fármacos normalmente são analisadas facilmente nos organismos alvo, sejam eles humanos ou animais. Contudo, não existem certezas acerca da variedade de espécies *nontarget* que tenham sido testadas com factores tais como a dosagem, o tempo de

exposição e de resposta, acção farmacocinética, bem como a presença (ou ausência) de outros produtos químicos (Jones *et al.*, 2004).

Segundo Blaise *et al.* (2007), citado por Quinn *et al.* (2008), verifica-se uma notável recorrência ao uso de ensaios biológicos muito bem documentados na literatura, tais como o teste de inibição de luminescência da *V. fischeri*, o teste de inibição de crescimento da *P. subcapitata* e os testes de imobilização e reprodução da *D. magna*. Este tipo de testes (ecotoxicológicos) são ferramentas que permitem avaliar o comportamento de um químico presente no ambiente, e o seu efeito (letal ou não-letal) em espécies que não o Homem (Lapa, 2007).

Para os compostos farmacêuticos na generalidade, a gama de animais utilizados em testes ecotoxicológicos é restrita, verificando-se uma grande proporção de mamíferos (mais concretamente, roedores), sendo outros testes limitados a algumas espécies de peixes e/ou algas. Este facto aumenta a incerteza acerca dos impactes preocupantes que podem existir no ambiente em espécies *nontarget*. Para além disso, as variações intraespecíficas, como o sexo e o grau de maturação, podem resultar em diferentes níveis de sensibilidade e em diferentes doses de resposta para os mesmos testes (Jones *et al.*, 2004). De acordo com a mesma fonte, a exposição a níveis críticos e o tempo de resposta variável podem também causar variações significativas no resultado dos estudos de análise dose-resposta. É também tido como pressuposto que nos estágios de desenvolvimento dos organismos, estes são mais sensíveis à presença destes compostos no seu meio do que numa fase adulta; contudo, o tempo crítico no desenvolvimento pode não ser claramente definido para diferentes organismos. Com estas dificuldades, a dose-resposta em animais selvagens já foi extrapolada e tida como comum com os animais testados em laboratório. Apesar de verificadas as diferenças nas respostas apresentadas pelas diferentes espécies, fazem com que normalmente sejam desaconselhados estes tipos de testes, dado que no passado não se conseguiram prever efeitos tóxicos, muitos deles inesperados, como é o caso dos problemas causados pelo DDT ou a toxicidade extrema de compostos organoestanosos para os moluscos.

Um problema que se levanta é a exposição a misturas de compostos farmacêuticos, compostos estes que não representam risco por si só, mas que podem contribuir para aumentar a toxicidade de outros, através daquilo que se chama sinergismo. De acordo com Guerrero-Preston e Brandt-Rauf (2008), a mistura de compostos farmacêuticos detectada no meio hídrico, mesmo em baixas concentrações (ng/L), inibe o crescimento *in vitro* de células embrionárias de rim humano. Estes resultados sugerem que a mistura de resíduos farmacêuticos, mesmo a concentrações vestigiais, podem inibir a proliferação de células afectando a sua fisiologia e morfologia.

Pomati *et al.* (2006) investigaram igualmente os efeitos provocados pela mistura de determinados compostos detectados no ambiente em baixas concentrações (ng/L). A mistura de compostos avaliados foi constituída por atenolol, bezafibrato, carbamazepina, ciclofosfamida, ciprofloxacina, furosemida, hidroclorotiazida, ibuprofeno, lincomicina, ofloxacina, ranitidina, salbutamol e sulfametoxazol.

Segundo os autores, a exposição ambiental a esta mistura de fármacos inibiu o crescimento de células embrionárias do rim humano (HEK293) (à semelhança dos resultados obtidos por Guerrero-Preston e Brandt-Rauf, 2008), tendo-se verificado um decréscimo de 30% na proliferação celular quando comparada com os ensaios com amostras de controlo. Os compostos farmacêuticos induziram uma reacção stress-resposta das proteínas quinases (ERK 1/2) e uma expressão acentuada do gene glutationa-S-transferase P1.

Pomati *et al.* (2006) observaram que a mistura de fármacos presentes na água não levou à apoptose ou necrose das células embrionárias do rim humano, tendo no entanto sido observadas alterações morfológicas. Deste modo, os autores concluíram que a combinação de diversos fármacos a concentrações na ordem dos ng/L, pode inibir significativamente o crescimento embrionário *in vitro*, e ainda que a redução no desenvolvimento celular está associada à activação das vias funcionais, relacionadas com a reacção celular de stress-resposta e com o controlo da progressão do ciclo celular.

Além de poderem causar efeitos ao nível das células embrionárias humanas, muitos compostos farmacêuticos são especialmente perigosos para organismos aquáticos como algas, a *Daphnia* e a *Artemia*, tanto em águas doces como em ambientes marinhos, podendo ainda ser persistentes em solos e/ou sedimentos (Jones *et al.*, 2004).

De acordo com Crane *et al.* (2006), tem-se verificado que a continua introdução de fármacos no meio hídrico, conduz mais facilmente a efeitos crónicos que a efeitos agudos. Um exemplo disso é a alteração de comportamento que reduz a fitness individual (adaptabilidade) de um organismo.

Flaherty e Dodson (2005) avaliaram a toxicidade de diversos compostos farmacêuticos no meio hídrico, tendo para isso realizado bioensaios com a *Daphnia magna*. Estes organismos são regularmente utilizados em bioensaios toxicológicos, uma vez que se reproduzem rapidamente e porque são bastante sensíveis à presença de químicos no ambiente.

Os autores investigaram os efeitos resultantes da exposição crónica (30 dias) e aguda (6 dias), em termos de sobrevivência e morfologia de organismos adultos e recém-nascidos, fecundidade, comprimento de organismos adultos e ainda em termos de proporção de machos produzidos (rácio sexual).

Os compostos farmacêuticos analisados foram o ácido clofíbrico, eritromicina, fluoxetina, lincomicina, sulfametoxazole, trimetoprim e triclosan, tendo os autores seleccionado as concentrações de acordo com os níveis detectados no ambiente e referidos na literatura (1 – 100 µg/L). Foram avaliados os efeitos tóxicos dos fármacos individualmente e combinados. Os resultados obtidos pelos autores encontram-se no Quadro 2.1.

Quadro 2.1 – Efeitos significativos advindos da exposição aguda (6dias) e crónica (30dias) a compostos farmacêuticos, nos bioensaios realizados com *Daphnia magna* (Adaptado de Flaherty e Dodson, 2005)

Tratamento	Exp.	Conc.	Sobrevivência	Crescimento	Fecundidade	Rácio sexual
Ácido clofíbrico	Aguda	10	EI	EI	EI	(+) P=2,03E-04*
Fluoxetina	Crónica	36	EI	EI	(+) P=6,48E-10*	EI
Triclosam	Crónica	10	EI	EI		(+) P= 9,20E -06*
CA + F	Aguda	100 + 36	(-) P=1.86E-32*	-	-	-
		10 + 36	EI	Deformações 3,04E-09*	EI	(-) P= 0,025
E + F+ Tm	Aguda	10 cada	EI	EI	EI	(-) P=6,42E-04*
E + L + S+	Aguda	10 cada	EI	EI	EI	(+) P=0,01*
T + Tm	Crónica	10 cada	EI	EI	EI	(-) P= 0,0017*

AC = ácido clofíbrico, E= eritromicina, F= fluoxetina, L= lincomicina, S= sulfametoxazol, T= triclosan, Tm = trimetoprim, Exp. = Exposição, Conc. = Concentração (µg/L) e EI = estatisticamente insignificante com $\alpha=0,05$. * significância estatística após ajustamento de Bonferroni ($\alpha=0,05/4=0,0125$).

Na generalidade, a exposição a fármacos na gama de 1-100 µg/L, não produziu nenhum efeito aparente nos processos vitais da *Daphnia magna*, quando analisados individualmente; contudo, a exposição crónica à fluoxetina (36 µg/L) aumentou significativamente a sua fecundidade, e a exposição aguda ao ácido clofíbrico (10 µg/L) aumentou bastante o rácio sexual.

A mistura de fluoxetina (36 µg/L) com ácido clofíbrico (100 µg/L) causou a morte na *Daphnia magna*; a mesma mistura mas com concentrações de 10 µg/L (ácido clofíbrico) e 36 µg/L (fluoxetina) resultou no aparecimento de deformidades, incluindo a malformação das carapaças e efeitos ao nível da mobilidade dos organismos estudados, evidenciando o efeito sinérgico dos compostos farmacêuticos.

Com isto os autores concluíram que a presença de fármacos individualmente, ou quando combinados, associado ao tempo de exposição, exercem influência no desenvolvimento e reprodução normal da *Daphnia magna*. Concluíram ainda que a toxicidade de misturas de fármacos pode ser imprevisível e complexa, quando comparada com os efeitos causados pelos fármacos individualmente.

O termo EC_{50} (*effective concentration 50%*) é definido como a concentração de uma determinada substância tóxica que provoca uma resposta em 50% dos organismos presentes no ensaio. Desta forma, quanto menor for o seu valor, mais tóxica é a substância testada para aqueles organismos. No caso do teste de inibição de luminescência da *V. fischeri*, o valor de EC_{50} corresponde à concentração que inibe a luminescência de metade dos organismos presentes no ensaio. Do mesmo modo, a LC_{50} (*lethal concentration 50%*) é aquela que provoca a morte de metade da população de organismos presentes no ensaio.

Segundo a Directiva 93/67/EEC da União Europeia, as substâncias potencialmente perigosas são classificadas de acordo com o seu valor de EC_{50} em quatro classes diferentes, conforme apresentado no Quadro 2.2 (Cleuvers, 2003).

Quadro 2.2 – Classificação de perigosidade segundo os valores de EC_{50} (Adaptado de Cleuvers, 2003)

Valor de EC_{50} (mg/L)	Classificação de perigosidade
<1	Muito tóxico para organismos aquáticos
1 - 10	Tóxico para organismos aquáticos
11 - 100	Perigoso para organismos aquáticos
> 100	Sem classificação

De entre a enorme variedade de fármacos com diferentes estruturas e funções, existem aqueles que incorporam o amplo grupo dos disruptores endócrinos. Entende-se por disruptor endócrino como sendo qualquer substância química que interfira nas funções do sistema endócrino. Este sistema pode ser sumariamente descrito como sendo o mecanismo responsável pela manutenção de funções biológicas normais dos organismos, por meio da síntese e secreção de hormonas.

Sanderson *et al.* (2004), estudou a toxicidade de certos grupos de fármacos, tendo concluído que são as hormonas sexuais que constituem uma maior toxicidade para uma série de organismos aquáticos, entre os quais cladóceros, peixes e algas. Estas hormonas sintéticas desencadeiam as suas funções, mesmo em concentrações muito baixas (na ordem dos nanogramas),

representando desta forma um perigo potencial para os organismos aquáticos residentes nos locais de descarga de efluentes de estações de tratamento. Segundo Dbska *et al.* (2004), o consumo de água com resíduos farmacêuticos perturba os balanços normais no Homem e animais, promovendo a resistência ao uso de compostos farmacêuticos.

Muitas indústrias farmacêuticas estão efectivamente a investigar os potenciais efeitos, na saúde humana e no ambiente, de concentrações vestigiais de compostos farmacêuticos activos presentes nas águas superficiais (Cunningham *et al.*, 2008).

No jornal periódico *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 53 é avaliado o potencial que, concentrações vestigiais de compostos activos têm, para gerar efeitos na saúde humana, através de algumas substâncias marcadas da GlaxoSmithKline¹, em águas superficiais na América do Norte e na Europa. Esta avaliação é feita tendo em conta a exposição através da ingestão de água e do consumo de peixe. O risco é caracterizado pelo cálculo do rácio do percentil 90, entre as concentrações previstas no ambiente e as concentrações sem efeitos previstos na saúde humana. Para todas as substâncias activas estudadas pelos autores, os rácios obtidos variaram entre 7×10^{-2} e 6×10^{-11} , indicando que estes compostos não constituem um risco significativo para a saúde humana.

Este trabalho baseou-se em concentrações previstas através do modelo PhATETM (*Pharmaceutical Assessment and Transport Evaluation*) para a América do Norte e o modelo GREAT-ER (*Geo-referenced Regional Exposure Assessment Tool for European Rivers*) para a União Europeia. A vantagem da utilização destes modelos é que permitem avaliar os potenciais efeitos na saúde humana, associados a concentrações de compostos activos farmacêuticos, abaixo dos níveis detectáveis nas águas de superfície (Cunningham, 2008).

2.2 Efeitos dos Compostos Farmacêuticos na Saúde Humana

A detecção de compostos farmacêuticos nas águas residuais, águas de superfície e águas para consumo, é indicadora da sua solubilidade e estabilidade no ambiente. Contudo, a exposição indirecta a estes compostos através das águas para consumo, é limitada em termos absolutos, uma vez que relativamente poucos compostos têm sido detectados em águas para consumo humano, como resultado do seu factor de diluição ou da aparente eficácia dos sistemas de tratamento. Mesmo assim, têm sido detectados alguns fármacos (ou seus metabolitos e/ou

¹ Companhia multinacional de investigação farmacêutica.

produtos da degradação) nas águas para consumo, aumentando as preocupações acerca da possibilidade de efeitos adversos nos humanos, advindos da exposição indirecta a estes compostos (Webb *et al.*, 2003).

Áreas com população urbana crescente, têm tendência a tomar medidas de conservação e reutilização das águas; estas medidas incluem a utilização de águas residuais tratadas, de modo a aumentar as reservas para abastecimento, processo este designado por reutilização indirecta de água potável. No entanto, a presença de compostos farmacêuticos nos efluentes de águas residuais é um dos aspectos mais desafiantes da reutilização indirecta de água potável, devido ao grande número de fármacos que podem estar presentes, a impossibilidade de determinar todos esses compostos, bem como a falta de informação relativa à sua toxicidade e inexistência de valores-limite para muitos deles (Stackelberg *et al.*, 2004).

A frequente presença de fármacos em córregos, muitas vezes utilizados como fonte de água para abastecimento público, também tem contribuído para o aumento das preocupações relativas à sua presença na água potável e, conseqüentemente aos efeitos na saúde humana despoletados pela exposição crónica a estes compostos (Stackelberg *et al.*, 2004).

Webb *et al.* (2003), estimaram quantitativamente os potenciais efeitos da presença de compostos farmacêuticos nas águas para consumo, comparando as doses terapêuticas diárias com a sua ingestão via água potável. Alguns dos dados obtidos pelos autores encontram-se no Quadro 2.3.

Quadro 2.3 – Exposição indirecta a compostos farmacêuticos através da ingestão de água potável na Alemanha (Adaptado de Webb *et al.*, 2003)

Composto	LDQ (ng/L)	Técnica utilizada	Max (ng/L)	IDAP (ng/dia)	Dose terapêutica (mg/dia)	DT/IDAP	I ₇₀ (µg)	I ₇₀ (dose diária)
Ácido clofibríco	1	GC/MS	70	140	500	3,57 x 10 ⁶	3577	0,0072
Ibuprofeno	1	GC/MS	3	6	1200	2,00 x 10 ⁸	153	0,0001
Gemfibrozil	5	GC/MS	< 5	< 10	1200	1,20 x 10 ⁸	255	0,0002
Ketoprofeno	5	GC/MS	< 5	10	100	1,00 x 10 ⁷	255	0,0026
Diclofenac	1	GC/MS	6	12	25	2,08 x 10 ⁶	307	0,0123
Ácido fenofibríco	5	GC/MS	42	84	100	1,19 x 10 ⁶	2146	0,0215
Trimetoprim	20	LC/MS	< 20	< 40	200	5,00 x 10 ⁶	1022	0,0051
Atenolol	5	LC/MS	< 5	< 10	50	5,00 x 10 ⁶	255	0,0051
Carbamazepina	10	LC/MS	30	60	400	6,67 x 10 ⁶	1533	0,0038
Diatrizoate	10	LC/MS	85	170	20 000	1,18 x 10 ⁸	4346	0,0002
Clenbuterol	10	LC/MS	< 10	< 20	0,02	1,00 x 10 ³	511	25,55

LDQ = limite de quantificação; GC = *gas chromatography*; LC = *liquid chromatography*; MS = *mass spectrometry*; Max = valor máximo detectado; IDAP = ingestão diária de água potável (baseado em 2 L/dia); DT/IDAP = rácio entre as doses diárias terapêuticas e a ingestão de água potável; I₇₀ = ingestão durante a vida (baseado em 2L/dia durante 70 anos)

Segundo os dados obtidos pelos autores, relativamente poucos compostos farmacêuticos foram detectados na água para consumo a níveis acima do limite de quantificação (LDQ). Entre eles encontram-se o ácido clofíbrico (valor máximo detectado de 70 ng/L), ibuprofeno (3 ng/L), diclofenac (6 ng/L), carbamazepina (30 ng/L), diatriazoate (85 ng/L), entre outros.

Existe uma margem de pelo menos 1 000 entre a ingestão diária e a dose terapêutica. Isto implica que durante uma vida (70 anos), a ingestão de compostos farmacêuticos por meio da água potável, corresponde a menos de 0,2 vezes a dose terapêutica diária para mais de 90% dos compostos avaliados. Para 90% dos compostos avaliados, esta margem é de 150 000.

Foi ainda comparada pelos autores a exposição a compostos farmacêuticos através da ingestão diária (IDAP), com as doses diárias aceitáveis (DDA). Esta comparação desenvolvida para alguns fármacos, sugeriu a ausência de preocupações substanciais relativamente à exposição indirecta através da ingestão de água potável.

Os dados obtidos pelos autores encontram-se no Quadro 2.4.

Quadro 2.4 – Comparação entre a exposição a determinados compostos farmacêuticos através do consumo de água potável e as doses diárias aceitáveis (Adaptado de Webb et al., 2003)

Composto	DDA ($\mu\text{g}/\text{kg bw}$)	DDA*0,1 (mg/60 kg)	IDAP (ng/dia)	DDA x 0,1/IDAP
Ácido acetilsalicílico	8,3	49,8	< 20	< 2490
Benzilpenicilina	-	3	< 100	> 30
Carazolol	0,1	0,6	< 10	> 60
Cloranfenicol	Sem dose aceitável	-	< 40	-
Clenbuterol	0,0042	0,0252	< 20	> 1,26
Doxiciclina	3	18	< 40	> 450
Eritromicina	5	30	< 40	> 750
17 β -estradiol	0,05	0,3	-	-
Ketoprofeno	5	30	< 10	> 3000
Nafcilina, oxacilina, cloxacilina e Dicloxacilina	4,4 (grupo)	26,4	< 400 (grupo)	> 66
Sulfametazina	50	300	< 40	7500
Tetraciclina, oxitetraciclina e clorotetraciclina	3 (grupo)	18	< 120	> 150

Ao definir os padrões da água potável a partir dos valores das doses diárias aceitáveis, os autores assumiram que 10% da exposição ocorre através da água para consumo.

O rácio $[DDA \times 0,1]/[IDAP]$ varia entre > 1,26 para o clenbuterol e 7500 para a sulfametazina.

Apesar das indicações provisórias demonstrarem que o risco da exposição a compostos farmacêuticos através da água potável é reduzido, a necessidade de avaliações deste tipo não pode ser ignorada, bem como a necessidade de desenvolverem estudos a longo termo relativos à exposição humana a baixas concentrações de fármacos.

Bercu *et al.* (2008) avaliaram os riscos para a saúde humana, inerentes à presença de três compostos farmacêuticos (atomoxetina, duloxetina e olanzapina) em águas de superfície. Estes riscos potenciais para a saúde humana foram avaliados através:

- da caracterização do risco e eficácia dos fármacos, a partir de estudos pré-clínicos e clínicos disponíveis, de forma a determinar a dose mínima efectiva;
- da utilização das doses com e sem efeitos observáveis, para determinar as doses diárias aceitáveis (DDA) e,
- através do cálculo da concentração sem efeitos previstos (CSEP) no meio hídrico, assumindo que os valores das DDA têm em consideração a ingestão de água potável e de peixe como fonte de fármacos no organismo humano.

A caracterização de risco foi realizada através da avaliação dos dados pré-clínicos e clínicos para os três compostos. No caso da informação pré-clínica, foi avaliada documentação existente relativa a *endpoints* como toxicidade crónica e aguda, reprodução, mutagenicidade e carcinogenicidade. A informação clínica de estudos humanos foi revista para determinar os efeitos farmacológicos e adversos. Apresenta-se no Quadro 2.5 a informação relativa aos dados clínicos e pré-clínicos.

Quadro 2.5 – Resumo da informação clínica e pré-clínica relevante (Bercu *et al.*, 2008)

Compostos	Mecanismo de acção	Estudos de desenvolvimento/reprodutivos	Estudos crónicos em roedores	Testes clínicos em humanos	Populações vulneráveis
Atomoxetina	Inibidor selectivo de recaptção de noradrenalina	1 mg/kg/dia NOAEL em ratos	4 mg/kg/dia NOEL em ratos	0,5 mg/kg/dia dose com efeitos mínimos	Metabolizadores fracos da CYP2D6
Duloxetina	Inibidor selectivo de recaptção de noradrenalina e serotonina	10 mg/kg/dia NOAEL em ratos	4 mg/kg/dia LOEL em ratos	20 mg/dia dose com efeitos mínimos	Cirróticos
Olanzapina	Bloqueio de serotonina e dopamina	0,25 mg/kg/dia NOAEL em ratos	0,25 mg/kg/dia LOEL em ratos	1 mg/dia – dose sem efeitos	Mulheres idosas

NOAEL – *No observed adverse effect level*; NOEL – *No observed effect level*; LOEL – *Lowest Observed Effect Level*; CYP2D6 – monooxigenase constituinte do citocromo P450

A avaliação anterior permitiu a determinação do ponto de partida (PDP) (dose mais baixa observada que resultou num efeito humano relevante ou que não tenha causado nenhum efeito) para cada composto farmacêutico. No caso de se terem verificado os mesmos efeitos tanto em humanos como em animais, o estudo utilizado para o PDP na avaliação de risco, foi o estudo humano; caso contrário, o PDP foi seleccionado a partir do estudo humano ou animal, que combinado com o factor de incerteza (FDI) deu a menor dose diária aceitável.

Após a aplicação do factor de incerteza, os *endpoints* mais sensíveis da informação pré-clínica, não forneceram o PDP mais baixo, para nenhum dos compostos farmacêuticos analisados pelos autores.

A informação na qual Bercu *et al.* (2008) se basearam para seleccionar os PDP e para calcular as doses diárias aceitáveis, encontram-se sumariadas no Quadro 2.6.

Quadro 2.6 – Informação de suporte ao cálculo das doses diárias aceitáveis para cada composto farmacêutico (Adaptado de Bercu *et al.*, 2008)

Compostos	PDP (mg/kg/dia)	FDI Total	DDA (µg/kg/dia)	Efeitos no PDP
Atomoxetina	0,5	350	1,4	Resposta eficaz, ligeiro aumento na frequência cardíaca e ligeiro decréscimo no aumento de peso durante o ensaio clínico de 8 semanas.
Duloxetina	0,29	160	1,8	Metade da menor dose diária total eficaz, ligeiro aumento da pressão sanguínea e frequência cardíaca e ligeira diminuição no aumento de peso (PDP = 20 mg/70 kg de peso corporal)
Olanzapina	0,014	10	1,4	Clinicamente comparável ao placebo num ensaio clínico de 6 semanas (PDP = 1 mg/70 kg de peso corporal)

O Quadro 2.7 apresenta as variáveis para o cálculo do CSEP, bem como o seu resultado para cada composto farmacêutico.

Quadro 2.7 – Informação de suporte do cálculo da concentração sem efeitos previstos para cada composto farmacêutico (Adaptado de Bercu *et al.*, 2008)

Compostos	DDA (µg/dia)	Log K _{ow} a pH 9	FBC	CSEP (µg/L)	
				Adultos	Crianças
Atomoxetina	1,4	2,81	49	34,3	25,7
Duloxetina	1,8	3,35	140	28,3	19,1
Olanzapina	1,4	2,15	13	44,0	35,9

FBC – factor de bioconcentração

No Quadro 2.8 encontra-se a concentração ambiental estimada (CAE) e os valores de percentil 99 das concentrações com efeitos previstos (CCEP) para os três fármacos analisados. O percentil 99 das PEC, previsto pelo modelo PhATE™ foi superior às concentrações ambientais estimadas para todos os compostos.

Quadro 2.8 – Concentrações ambientais calculadas e caracterização de risco – CAE, CCEP, margens de segurança e rácios CCEP/CSEP (Bercu et al., 2008)

Composto	CAE (mg/L)	percentil 99 CCEP (mg/L)	Caracterização do risco			
			Adultos		Crianças	
			CCEP/CSEP	MDS	CCEP/CSEP	MDS
Atomoxetina	$1,58 \times 10^{-5}$	$1,20 \times 10^{-4}$	0,00350	286	0,00467	214
Duloxetina	$4,51 \times 10^{-5}$	$1,30 \times 10^{-4}$	0,00459	218	0,00681	147
Olanzapina	$6,77 \times 10^{-6}$	$6,85 \times 10^{-5}$	0,00156	642	0,00191	524

MDS – margens de segurança

Os autores observaram que os fármacos com uma dose diária aceitável directamente relacionada com a dose terapêutica e com fraca bioacumulação nos peixes, não deveria exceder os níveis nas águas de superfície, o que resultaria num risco para a saúde humano apreciável.

As elevadas margens de segurança variaram entre 147 (duloxetina em crianças) e 642 (olanzapina em adultos). Todos os rácios CCEP/CSEP apresentaram mais de duas ordens de grandeza, abaixo de 1. Tal facto significa que o nível detectado nas águas de superfície é menor que o valor de CSEP e que a exposição é inferior à dose diária aceitável, não existindo assim nenhum risco apreciável para a saúde humana (Bercu et al., 2008).

O estudo desenvolvido por Schwab et al. em 2005 foi muito semelhante ao estudo realizado por Bercu et al. (2008), tendo os autores chegado às mesmas conclusões; a dose mais elevada de fármacos advindos do consumo de peixe, em conjunto com a dose mais elevada possível ingerida através da água, resulta sempre numa dose total inferior aos valores diários aceitáveis. Assim sendo, as concentrações vestigiais presentes nas águas superficiais e águas de consumo não parecem representar risco para a saúde humana. Contudo, os autores assinalam a necessidade de se desenvolverem estudos mais aprofundados em fármacos que não sejam utilizados na medicina humana, como é o caso de antibióticos com uma dose terapêutica acima da dose tóxica (e.g. citotóxicos) e que podem ter um elevado potencial alergénico, ou um grande poder de bioacumulação, devendo ser avaliados individualmente.

2.3 Formas de Detecção

Segundo Dbska *et al.* (2004), os métodos analíticos mais modernos permitem a determinação de substâncias complexas a níveis de concentração muito baixos (na ordem dos ppb e ppt). Contudo, continuam a ser desenvolvidas novas técnicas para melhorar os processos já existentes, bem como se tem procurado desenvolver novos métodos, de maneira a que seja possível a obtenção de melhor informação acerca da poluição da água. Estudos de diferentes investigadores apontam para 25 fármacos detectados em amostras de águas de ecossistemas, em 1996; este número aumentou para 68 em 1999.

A determinação dos compostos farmacêuticos e seus metabolitos no ambiente requer técnicas de análise bastante sensíveis e selectivas. Actualmente, técnicas cromatográficas tais como a cromatografia líquida de alta-eficiência (*high-performance liquid chromatography* (HPLC)) e a cromatografia gasosa (*gas chromatography* (GC)) são as mais utilizadas. Um detector apropriado constitui um elemento indispensável de um instrumento analítico, possibilitando a detecção de substâncias activas de compostos farmacêuticos, mesmo a concentrações muito baixas. No caso da HPLC e da GC, a espectroscopia de massa (*mass spectrometry* (MS)) é o sistema mais utilizado, sendo menos usual a detecção por ionização por chama na GC, e ainda menos comum, mas por vezes utilizada, a detecção com sistemas de díodos e detecção por fluorescência no caso da HPLC (Dbska *et al.*, 2004).

Outra técnica bastante utilizada é a ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), sendo este um imunoensaio bastante sensível, envolvendo uma enzima vinculada a um antigénio ou anticorpo como marcador, para a detecção de uma proteína específica. As técnicas imunoquímicas fornecem assim uma nova abordagem para a detecção dos compostos farmacêuticos nas águas (Deng *et al.*, 2003).

2.4 Caracterização dos Compostos Farmacêuticos

2.4.1 Partição

Uma vez descarregados nas águas superficiais, a fixação à fase sólida como sólidos suspensos, sedimentos ou biotas, pode decrescer as concentrações de compostos farmacêuticos na fase aquosa. Contudo, muitos compostos são hidrofílicos de baixa volatilidade, sendo pouco provável que a fixação atrás referida, seja um factor significativo na redução das concentrações na fase aquosa. Por outro lado, esta redução pode ocorrer caso existam, por exemplo, grupos fenólicos,

que aumentam a absorção à matéria orgânica, e por conseguinte, a ligação a sedimentos e a outros substratos. Contudo, a presença de carbono orgânico não constitui por si só um pré-requisito válido para que decorra a partição. Como exemplo tem-se os óxidos de ferro, que exibiram 40% de capacidade de absorção de estrogénio, comparativamente ao sedimento (Jones *et al.*, 2004).

Com a enorme variedade de compostos existirão aqueles que são suficientemente hidrofóbicos para se ligarem aos sedimentos. O destino destes compostos no meio hídrico é essencial para determinar a sua biodisponibilidade, degradação e transporte, uma vez que os compostos que sejam adsorvidos/absorvidos aos sedimentos existirão numa concentração superior do que os presentes na coluna de água, expondo mais os organismos bentónicos do que os pelágicos.

Utilizam-se os coeficientes de partição octanol-água (K_{ow}) e carbono orgânico (K_{oc}) como indicadores da tendência para os compostos se ligarem à matéria orgânica e aos sedimentos (Jones *et al.*, 2004).

Os compostos serão mais ou menos atraídos para os sedimentos, segundo a gradação de $\log K_{ow}$ que se encontra discriminada no Quadro 2.9:

Quadro 2.9 – Partição de compostos farmacêuticos segundo a gradação de $\log K_{ow}$ (adaptado de Jones *et al.*, 2004)

Valor de $\log K_{ow}$	Potencial de partição
<2.5	Baixo
2,5 < K_{ow} < 4	Médio
>4	Alto

Na Figura 2.1 é possível verificar a correlação entre o $\log K_{ow}$ e o aumento verificado na eficiência de remoção dos compostos farmacêuticos analisados por Kagawa (2006).

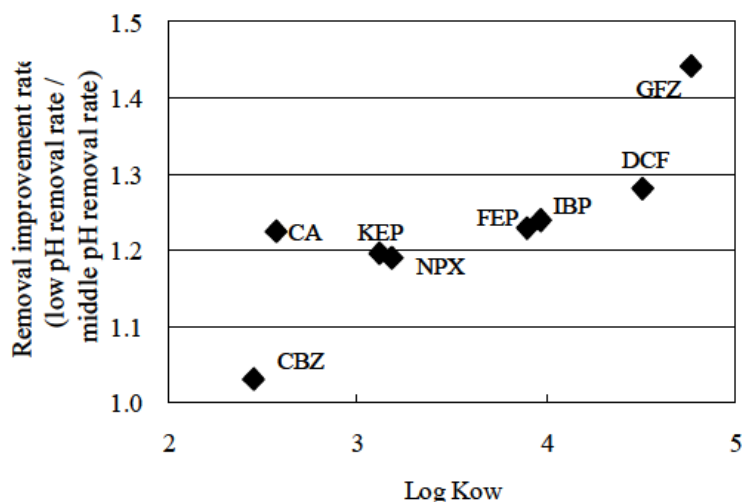


Figura 2.1 – Relação entre o Log K_{ow} e o aumento da taxa de remoção de compostos farmacêuticos (Kagawa, 2006)

Deste modo, os compostos com valores de Log K_{ow} mais elevados, apresentam aumentos nas taxas de remoção superiores aos restantes, sendo este facto resultado da maior tendência destes compostos para se ligarem aos sedimentos.

2.4.2 Degradação

Muitos cientistas têm estudado os mecanismos através dos quais os compostos se degradam no ambiente. Apesar de estes serem sujeitos a processos químicos e biológicos, as suas taxas de degradação e tempo de meia vida são dependentes das condições ambientais, demonstrando alguns grupos uma maior resistência que outros.

Segundo Richardson e Bowron (1985), citado por Santos *et al.* (2007), os compostos admitidos ao sistema de tratamento instalado numa ETAR podem ser agrupados em três grupos:

- ser biodegradável, ou seja, mineralizado a dióxido de carbono e água, como é o caso do ácido acetilsalicílico;
- passar por algum processo metabólico ou ser degradado parcialmente, como ocorre com as penicilinas;
- ser persistente, como o antidiabético clofibrato.

A fotodegradação demonstrou ser um importante processo de degradação de alguns compostos, mas ainda não existem estudos para a maioria dos fármacos. Se este processo fosse eficaz para a maioria dos compostos, seria possível a recorrência a tecnologias como as radiações ultra-violeta (UV) para reduzir a concentração de alguns compostos nas águas. Esta tecnologia já é utilizada

para reduzir o número de agentes patogénicos nos efluentes (desinfecção) e, poderá ser ainda uma ajuda na redução da concentração de muitos compostos em efluentes de ETAR.

A biodegradação é provavelmente a maior via de degradação de muitos compostos medicinais. Compostos simples como a aspirina e o paracetamol são facilmente degradados; contudo, moléculas mais complexas e de maiores dimensões, são mais estáveis e resistentes, sendo por isso a sua degradação mais difícil (Jones *et al.*, 2004).

2.4.3 Bioacumulação, bioamplificação e biotransformação

As substâncias que alcançam o ambiente estão sujeitas a diferentes reacções, resultando na sua transformação total ou parcial e/ou degradação do composto original (incluindo a mineralização caso a degradação a dióxido de carbono, sulfatos, nitratos e outros compostos inorgânicos seja completa). Por vezes, não ocorre a degradação total e o processo pára, mesmo antes da mineralização estar concluída. Estes compostos intermediários, ou seja, os produtos estáveis da biotransformação, podem ser ainda mais estáveis, mais tóxicos e com um potencial de acumulação superior aos compostos originais (Kümmerer, 2009).

Os compostos farmacêuticos são frequentemente resistentes à biodegradação, uma vez que é necessário tempo para que a sua acção farmacológica produza resultados; esta resistência à degradação poderá conduzir à sua acumulação nos tecidos animais.

Entende-se por bioconcentração como sendo o processo que provoca o aumento da concentração de um poluente num organismo aquático, através da sua incorporação por absorção, pelo contacto com a água poluída. A bioamplificação é a acumulação de uma substância no biota em toda a extensão da cadeia alimentar, através da alimentação. Estes dois conceitos - bioconcentração e bioamplificação - são factores determinantes na extensão da bioacumulação destes compostos. A bioacumulação é, por si só um factor importante na avaliação de risco, pelo facto de que, o incremento de concentração nos tecidos pode induzir efeitos adversos nos biotas e aumentar a exposição dos predadores, através do consumo ao longo da cadeia alimentar (Jones *et al.*, 2004).

Muitas drogas são biotransformadas em produtos mais hidrofílicos, sendo assim possível a sua excreção pelos rins – a principal via através da qual os compostos são eliminados do corpo. Compostos que são pouco solúveis nos fluidos corporais e que não são absorvidos no tracto alimentar, e também electrólitos solúveis em água, são excretados sob a forma não alterada. A

biotransformação que ocorre principalmente no fígado, leva à perda de actividade farmacológica do composto. Este processo depende do sexo do ser vivo, idade, estado fisiológico, bem como da presença de inibidores enzimáticos que bloqueiam a metabolização.

As reacções químicas no processo de biotransformação são agrupadas em dois estágios. Primeiramente ocorre a reacção de oxidação-redução e hidrólise. Os compostos formados são metabolitos com grupos polares reactivos. Posteriormente ocorrem as reacções de conjugação ou acoplamento de grupos polares endógenos. Os produtos resultantes do segundo estágio são, geralmente, inactivos e solúveis em água, e facilmente excretados pela urina (Jones *et al.*, 2004).

2.5 Processos de Tratamento de Águas Residuais e Eficiência de Sistemas

Os compostos farmacêuticos vão estar mais ou menos presentes nas águas superficiais dependendo do tipo de tratamento instalado nas ETAR e da sua remoção. De acordo com Cirja *et al.* (2008), os mecanismos de remoção não seguem um padrão, uma vez que a sua contribuição relativa depende das propriedades físico-químicas dos micropoluentes, da origem e composição da água residual, bem como dos parâmetros operacionais do sistema de tratamento de água residual.

A optimização dos processos das estações de tratamento de água residual é imprescindível para diminuir as quantidades de fármacos nos efluentes; em prol disto tem-se aumentado os tempos de retenção de lamas, tem-se utilizado bioreactores de membrana e processos avançados de oxidação (Larsen *et al.*, 2004; Uruse *et al.*, 2005; Carballa *et al.*, 2007; Sirés *et al.*, 2007). Segundo Dordio *et al.* (2009), muitas destas opções de tratamento tendem a reduzir os níveis de fármacos nos efluentes, mas não são amplamente utilizadas devido aos elevados custos associados.

2.5.1 Processos de tratamento de águas residuais

2.5.1.1 Lamas Activadas

O sistema de tratamento por lamas activadas é um processo biológico de tratamento de águas residuais, realizado por uma comunidade mista e variável de microrganismos, na presença de oxigénio. Deste modo, este processo caracteriza-se por um arejamento promovido artificialmente, através de sistemas de introdução forçada de ar atmosférico, na água residual (condições aeróbias), e pelo contacto entre a matéria orgânica presente na água residual e os microrganismos aeróbios responsáveis pelos processos de oxidação da matéria orgânica.

Na Figura 2.2 encontra-se esquematizado um sistema de tratamento convencional por lamas activadas.

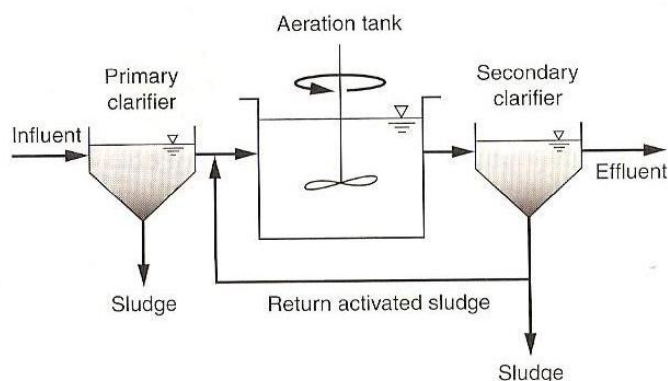


Figura 2.2 – Esquema representativo do sistema convencional de lamas activadas (Metcalf e Eddy, 2003)

O sistema de tratamento por lamas activadas pode ou não incluir decantação primária (dependendo do regime de funcionamento). Esta operação permite a remoção de cerca de 70% dos sólidos em suspensão e parte do carbono orgânico (30%) presentes na água residual. O tratamento biológico por lamas activadas é realizado num ou mais tanques de arejamento, onde as condições de mistura e as necessidades de oxigénio são asseguradas através de um sistema de arejamento (sistema difusor, turbina de arejamento, entre outros).

Ao tratamento biológico segue-se a decantação secundária, onde ocorre a separação entre os flocos biológicos (massas biologicamente activas resultantes de processos da floculação de partículas coloidais orgânicas e inorgânicas e de células vivas) e a água residual. Esta separação dá origem a um efluente secundário clarificado e a lamas espessadas que, em parte, são recirculadas para o tanque de arejamento, com vista a manter a relação alimento/microrganismos desejada. Esta relação, comumente designada por F/M (*food/microorganisms*), é de grande importância no que respeita à obtenção de lamas facilmente decantáveis. As lamas formadas no tanque de arejamento apresentam boas características de sedimentabilidade quando os valores da relação F/M variam em três intervalos distintos. A cada um desses intervalos correspondem determinados estados de actividade dos microrganismos, que caracterizam os respectivos regimes do sistema. A classificação dos regimes de lamas activadas encontra-se na Quadro 2.10.

Quadro 2.10 – Classificação dos regimes de lamas activadas (Amaral, 2008)

Regime do sistema	Food/Microorganisms (kgCBO ₅ /kgMVS.dia)
Alta carga (arejamento rápido)	1,5 - 5
Média carga (arejamento convencional)	0,2 - 0,5
Baixa carga (arejamento prolongado)	0,03 - 0,135

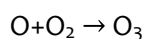
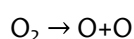
De assinalar o facto de que, apenas os sistemas em baixa carga podem dispensar o decantador primário; isto porque o regime de baixa carga é considerado como um regime de “fome”, onde existe pouco alimento (CBO₅) para muitos microrganismos (MVS) e, no caso de o sistema possuir um decantador primário, parte desse alimento iria ser removido, baixando o rácio F/M, o que iria ter consequências ao nível da sedimentabilidade das lamas.

Estabelecido o equilíbrio do sistema para um determinado intervalo de valores da relação F/M, as lamas produzidas diariamente constituem as lamas em excesso, as quais têm de ser extraídas do sistema e submetidas a tratamento adequado.

Em determinadas partes do mundo com climas muito quentes, o tratamento primário é frequentemente suprimido, pelo facto de a emissão de odores pelo decantador primário constituir um problema. Nestes casos, são feitas alterações nos sistemas convencionais de lamas activadas, como é o caso de SBRs (*Sequencing Batch Reactors*), valas de oxidação, lagoas arejadas ou lagoas de estabilização (Metcalf e Eddy, 2003).

2.5.1.2 Ozonização

O ozono é um gás instável com odor característico, produzido pela dissociação das moléculas de oxigénio em átomos, tal como demonstrado no exemplo que se segue:



Segundo Metcalf e Eddy (2003), o ozono pode ser produzido por electrólise, por reacções fotoquímicas ou radioquímicas, através de descargas eléctricas, podendo ainda ser produzido através da luz ultravioleta. O método de produção de ozono através de descarga eléctrica é utilizado em aplicações de desinfeção de águas e águas residuais.

Na Figura 2.3 encontra-se um sistema de desinfeção por ozono.

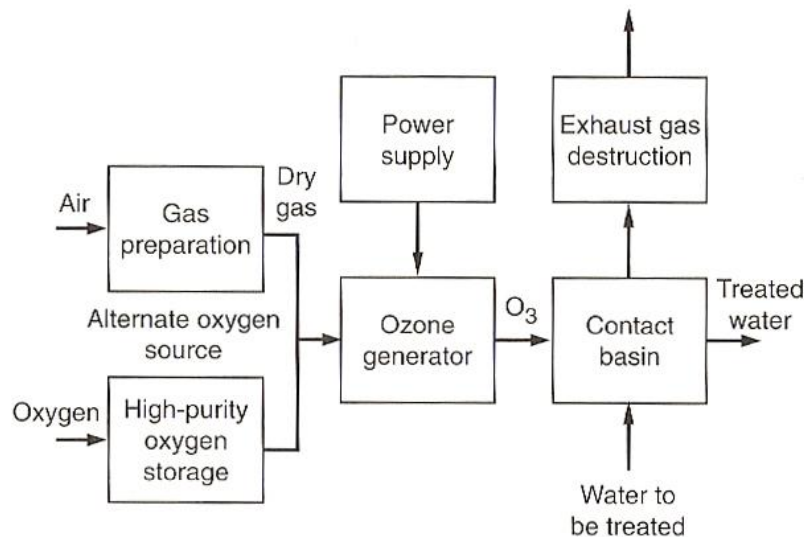


Figura 2.3 – Diagrama esquemático do sistema de desinfecção por ozono (Metcalf e Eddy, 2003)

O ozono pode ser utilizado no tratamento de águas residuais para o controlo de odores, bem como nos processos avançados de tratamento de água residual, removendo os compostos orgânicos solúveis refractários. Assim sendo, o ozono é um agente oxidante extremamente forte, com capacidade para produzir efeitos sobre os contaminantes susceptíveis à oxidação, como pesticidas e compostos farmacêuticos e, ao contrário do carvão activado (que será referido à frente), é também um poderoso agente desinfectante, desempenhando funções de inactivação microbiológica mais rapidamente que outros desinfectantes, incluindo o cloro livre.

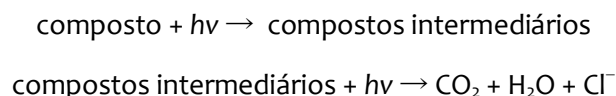
Dependendo do tipo de substrato e das condições operacionais, a oxidação por ozono é normalmente potenciada a valores de pH elevados, uma vez que nestas circunstâncias a produção de radicais hidroxilo é superior. Além disto, o desempenho do tratamento é melhorado no caso de o ozono ser combinado através da radiação solar, peróxido de hidrogénio ou através de complexos de ferro ou cobre como catalisadores (Klavarioti *et al.*, 2008).

2.5.1.3 Processos Avançados de Oxidação

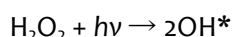
Os processos avançados de oxidação envolvem a geração de um oxidante não-específico, altamente reactivo, denominado por radical hidroxilo (OH^*), capaz de destruir uma vasta gama de poluentes orgânicos nas águas e águas residuais.

Dos vários processos avançados de oxidação destacam-se os seguintes: UV, UV/ H_2O_2 , Processo de Fenton, Foto-Fenton e Fotocatálise.

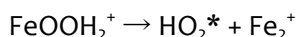
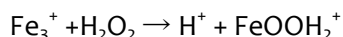
O processo avançado de oxidação por **UV** envolve a interacção da luz com as moléculas, de modo a que se dissociem em fragmentos, tal como demonstrado no exemplo que se segue (Pera-Titus *et al.*, 2004).



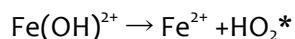
A oxidação realizada com recurso a **UV/H₂O₂** baseia-se na formação de radicais OH* através da fotólise do peróxido de hidrogénio e nas subseqüentes reacções de propagação. Há necessidade de uma dose relativamente elevada de H₂O₂ e/ou um tempo de exposição a UV muito maior (Saritha *et al.*, 2007).



No processo de **Fenton** há produção de radicais OH pelo reagente de Fenton, aquando da adição de H₂O₂ a sais de Fe²⁺ (Andreozzi *et al.*, 1999). O ferro pode ser considerado como o verdadeiro catalisador. Contudo, não consegue levar à mineralização completa dos compostos orgânicos (Safarzadeh-Amiri *et al.*, 1997).

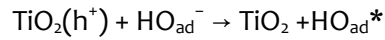
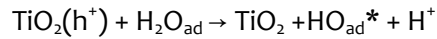
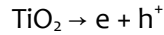


O processo avançado de oxidação **foto-Fenton** é uma extensão do processo de Fenton, que utiliza a irradiação de luz UV nos comprimentos de onda superiores a 300 nm. A fotólise dos complexos de Fe³⁺ permite a regeneração de Fe²⁺ e a ocorrência de reacções de Fenton associadas à presença de H₂O₂.



A **fotocatálise** utiliza luz UV artificial e um semiconductor como TiO₂ ou ZnO. É um processo lento, quando comparado com os outros processos avançados de oxidação e, em alguns casos, leva à mineralização incompleta das substâncias orgânicas (Emilio *et al.*, 2002).

A absorção da radiação excita os electrões iniciando-se a reacção e, o poder redutor dos electrões permite a redução do metal, formando-se um radical super-óxido O₂*⁻, onde os níveis de valência restantes têm capacidade de oxidar o H₂O ou HO⁻ adsorvido a radicais reactivos HO. (Saritha *et al.*, 2007).



2.5.1.4 Bioreactores de Membrana

O conceito de bioreactores de membrana consiste na utilização de um bioreactor e de microfiltração como um único processo no tratamento de águas residuais, substituindo e, em alguns casos, complementando o processo de separação de sólidos na decantação secundária e da filtração do efluente.

Os bioreactores de membrana podem ter duas configurações básicas: (a) bioreactores integrados que utilizam membranas imersas no bioreactor e (b) bioreactores de membrana com recirculação, onde o módulo da membrana se situa fora do bioreactor, esquematizadas na Figura 2.4.

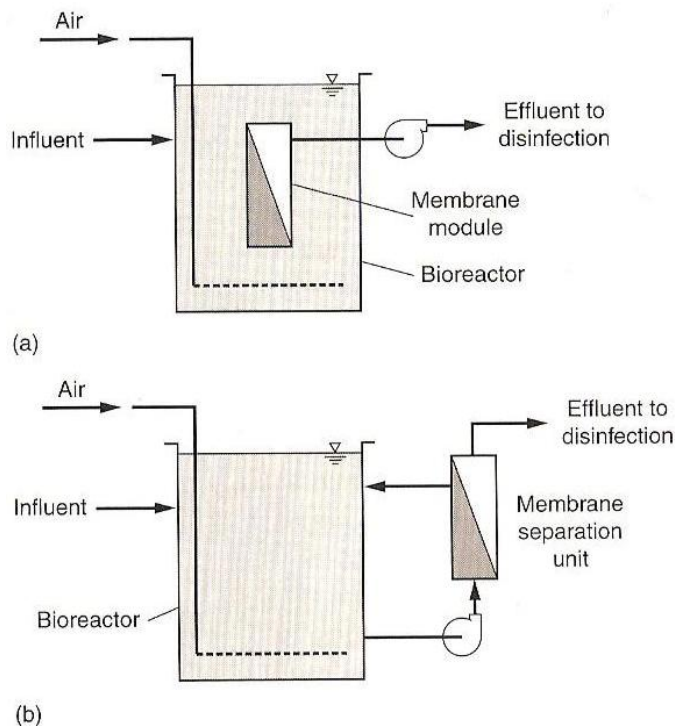


Figura 2.4 – Diagrama esquemático de bioreactores de membrana: (a) bioreactor integrado com módulo de membranas imerso, e (b) bioreactor com unidade de membranas externa. (Metcalf e Eddy, 2003)

No sistema de bioreactores de membrana integrados, a componente chave é a membrana de microfiltração estar imersa directamente no reactor de lamas activadas. As membranas são agrupadas em módulos e sujeitas a vácuo (menos de 50 kPa), por onde a água é permeada, ficando os sólidos no reactor. Para manter os sólidos suspensos totais no reactor biológico e para limpar o exterior das membranas, é introduzido ar comprimido através de uma tubagem com sistema de difusão na base dos módulos de membranas. Este ar garante simultaneamente as necessidades de O₂ do sistema.

Nos bioreactores de membrana com recirculação, as lamas activadas do bioreactor são bombeadas para uma membrana tubular de pressão controlada, onde os sólidos ficam retidos dentro da membrana e a água passa por fora desta. Os sólidos retidos na membrana são recirculados para o tanque de lamas activadas. A força motriz que comanda este processo é a pressão criada pela alta velocidade de passagem pela membrana.

A substituição da separação gravítica de sólidos nos decantadores secundários pelas membranas tem a vantagem de evitar problemas associados a lamas filamentosas (*bulking*), e problemas relacionados com a deposição dos flocos e com o processo de clarificação. Com este tipo de equipamento a concentração de sólidos no tanque de arejamento não é controlada pelas cargas de sólidos do decantador secundário.

Os sistemas de bioreactores de membrana têm capacidade para operar a concentrações de sólidos mais elevadas (15 000 a 25 000 mg/L) que os sistemas convencionais de lamas activadas (Metcalf e Eddy, 2003).

2.5.1.5 Microfiltração

A microfiltração (MF) é um processo de filtração que envolve a remoção de contaminantes de um fluído (líquido ou gás), pela passagem através de uma membrana microporosa. A dimensão típica dos poros das membranas de microfiltração varia entre 0,1 e 10 micrómetros, podendo esta tecnologia ser implementada em diversos processos de tratamento de águas, onde seja necessária a remoção de partículas com diâmetros superiores a 0,1 mm.

O processo de microfiltração difere dos processos de osmose inversa e de nanofiltração (referidos posteriormente) uma vez que não utiliza sistemas de pressão para forçar a passagem da água de uma zona de menor pressão para outra de maior pressão.

2.5.1.6 Ultrafiltração

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

2.5.1.7 Nanofiltração

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

Relativamente ao processo de nanofiltração num sistema de tratamento de águas, pelo facto deste permite remover os compostos orgânicos e inorgânicos, bem como as bactérias e vírus, os requisitos de desinfecção são minimizados, sendo este processo indicado para a obtenção de uma água para consumo que cumpra os critérios mais rigorosos de qualidade da água.

2.5.1.8 Osmose Inversa

A osmose inversa (OI) é um processo de filtração por membranas, cujo modo de funcionamento consiste na passagem forçada da água residual através de uma membrana, mantendo o soluto de um lado e permitindo que o solvente puro passe para o outro. Este processo é o inverso da osmose dita normal, onde o movimento natural do solvente se dá da zona de menor concentração de soluto, para a zona de maior concentração. Desta forma, a membrana semi-permeável utilizada na osmose inversa contém minúsculos poros através dos quais a água flui, e na qual ficam retidos os compostos orgânicos tais como sais e outros minerais naturais, que geralmente têm uma estrutura molecular de maior dimensão que a água; contudo, substâncias químicas com estruturas de dimensão inferior a esta, como pesticidas e herbicidas não são retidas pelas membranas de osmose inversa.

A osmose inversa envolve um mecanismo de difusão, de modo que a eficiência de separação é dependente da concentração e do caudal afluyente, bem como da pressão.

De acordo com Metcalf e Eddy (2003) a diferença de pressão denominada de pressão osmótica, é função das características do soluto, bem como da sua concentração e temperatura.

Na Figura 2.5 é representado um processo de membranas típico por osmose inversa.

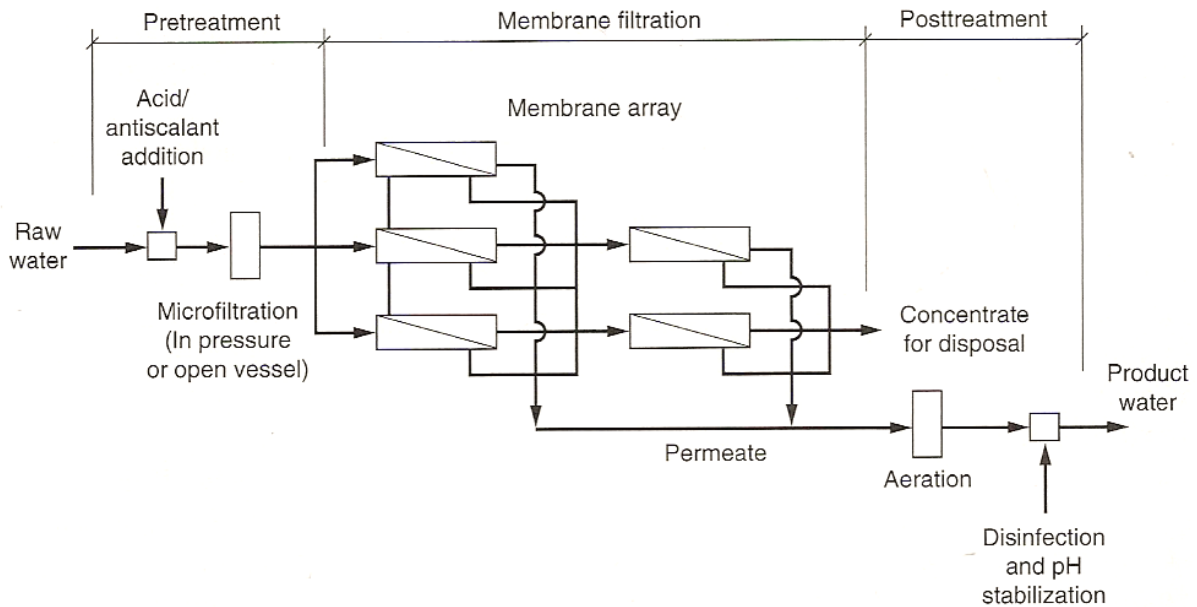


Figura 2.5 – Diagrama esquemático de um processo de membranas por osmose inversa com pré e pós-tratamento (Metcalf e Eddy, 2003)

2.5.1.9 Carvão Activado

O carvão activado é um material extremamente poroso, utilizado para adsorver os compostos químicos nocivos presentes na água, constituindo um dos meios mais eficazes para a remoção de uma vasta gama de contaminantes das águas residuais industriais e urbanas; além disto o carvão activado é também utilizado noutras aplicações como a purificação de ar ou gás.

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

A percolação de água pelo filtro de carvão activado granular é normalmente realizada de cima para baixo, permitindo o contacto e a adsorção dos contaminantes à sua superfície e entre os poros dos grânulos, sendo esta adsorção dependente da temperatura e da natureza das substâncias (EPA, 2001). Ao longo do tempo, a percolação constante da água pelas colunas de carvão activado conduz à saturação do mesmo, sendo necessária a sua regeneração periódica

através da oxidação da matéria orgânica, ou alternativamente faz-se uma extracção por solventes, uma oxidação química ou um tratamento com ácidos ou bases.

Os filtros de carvão activado podem funcionar em pressão como os da Figura 2.6, ou por gravidade.

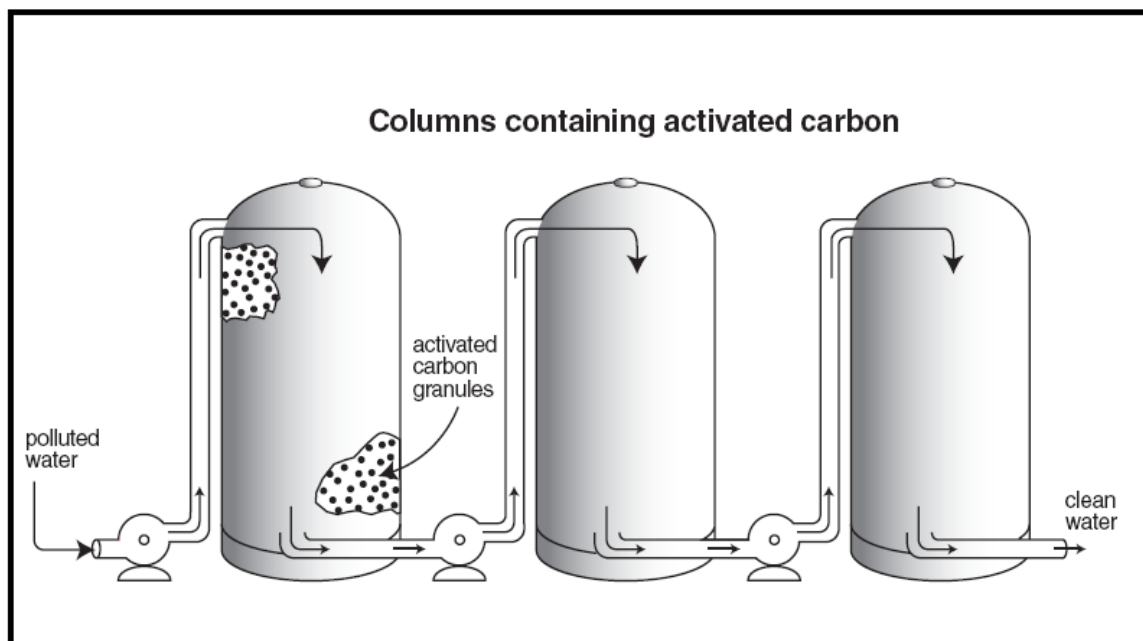


Figura 2.6 – Diagrama esquemático de colunas de carvão activado (EPA, 2001).

O tratamento por carvão activado constitui uma tecnologia bastante versátil e efectiva, particularmente quando se trata de águas pouco concentradas, tendo sido considerada como a opção de tratamento mais barata (EPA, 2001).

Contudo, a eficácia do carvão activado diminui bastante aquando da presença de matéria orgânica na água a tratar, uma vez que esta compete com os contaminantes pelos locais de ligação do carvão activado.

2.5.1.10 Leitos Percoladores

Os leitos percoladores são reactores biológicos de biomassa fixa, cujo meio de enchimento poderá ser constituído por diversos materiais, como pedra ou plástico, e onde a água residual é distribuída continuamente. O tratamento ocorre à medida que a água residual percola pelo biofilme fixo.

Na Figura 2.7 encontra-se esquematizado o diagrama de um leito percolador.

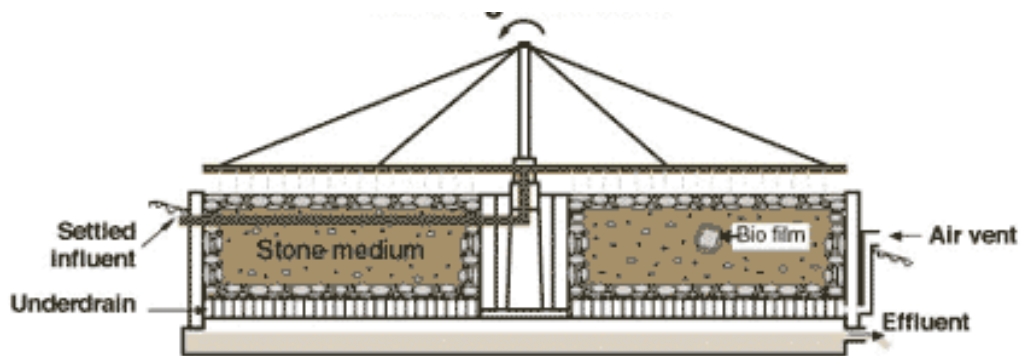


Figura 2.7 – Diagrama esquemático de um leito percolador (UNEP, 2009).

Muitos leitos percoladores convencionais utilizam pedras como meio de enchimento, contudo este tem vindo a ser substituído por plástico com o intuito de aumentar a capacidade de tratamento. Além do meio de enchimento, outros componentes fazem parte dos leitos percoladores, como é o caso do sistema de drenagem, da estrutura que contém o meio de enchimento e da rede de distribuição de água residual. O sistema de drenagem é importante, tanto para recolha do efluente líquido, como estrutura porosa que permite a circulação de ar. O efluente recolhido é encaminhado para o decantador onde os sólidos são separados da água residual tratada. Na prática, uma porção de efluente recolhido do sistema de drenagem ou do fundo do decantador é recirculado para o sistema de alimentação do leito percolador, habitualmente para diluir a carga de água residual afluyente ao leito e para não deixar que este seque, o que poderia condicionar a actividade dos microrganismos, podendo levar à sua morte, e consequente ineficiência do sistema (Metcalf e Eddy, 2003).

2.5.1.11 Leitões de Macrófitas

A construção de leitões de macrófitas consiste na aplicação de um princípio que pretende reproduzir, em ambiente controlado, os mecanismos de degradação de poluentes que ocorrem em zonas húmidas, tirando partido dos benefícios que estes ecossistemas apresentam: óptima integração paisagística e elevados níveis de sustentabilidade (reduzido consumo de energia e de reagentes químicos) (Oliveira, 2009). Os leitões de macrófitas são constituídos pelo material de enchimento, natural ou artificial, que além do seu funcionamento como filtro, serve também de suporte às plantas (macrófitas) aos microrganismos (aeróbios e anaeróbios), alguns deles responsáveis pelo processo de biodegradação da matéria orgânica.

Na Figura 2.8 encontra-se esquematizado um leito de macrófitas.

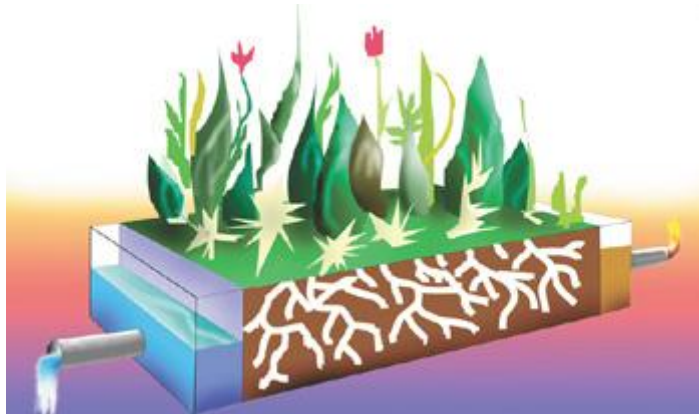


Figura 2.8 – Diagrama esquemático de um leito de macrófitas. (Sugimoto, 2004)

Os leitos de macrófitas constituem uma opção vantajosa para o tratamento de efluentes urbanos em aglomerados de pequena dimensão. Contudo, o seu desempenho em termos de remoção simultânea de carbono orgânico e de azoto, em especial quando alimentados com carga orgânica variável, não é muito conhecido (Aparício e Albuquerque, 2007).

Na maioria dos leitos de macrófitas as condições hidrológicas são tais, que o substrato se encontra suficientemente saturado durante a estação de crescimento, criando-se condições de escassez de oxigénio. A falta de oxigénio cria condições redutoras no substrato, limitando a vegetação às espécies que são adaptadas a ambientes pobres em oxigénio.

O escoamento lento e o nível da água permitem que os sedimentos determinem o modo como a água residual atravessa o leito de macrófitas, permitindo tempos de contacto elevados.

O complexo conjunto de materiais orgânicos e inorgânicos presentes nos leitos de macrófitas, bem como as diversas oportunidades de trocas de gás/água, favorecem a presença de uma comunidade diversificada de microrganismos, com capacidade para degradar ou transformar uma grande variedade de substâncias. A densa vegetação presente neste tipo de meios, cria microambientes ao longo da coluna de água que suportam estas comunidades microbianas. À medida que as macrófitas vão murchando passam a ser fonte de carbono, azoto e fósforo para os microrganismos presentes no leito.

Existem diversos tipos de leitos de macrófitas: leitos de fluxo superficial, de fluxo sub-superficial e sistemas híbridos que incorporam o fluxo superficial e sub-superficial. Os leitos podem também ser combinados com tecnologias de tratamento convencional, tendo em vista a obtenção de

melhores eficiências de remoção (EPA, 2009). Na figura que se segue encontram-se esquematizados os leitos de macrófitas de fluxo superficial (a) e sub-superficial (b).

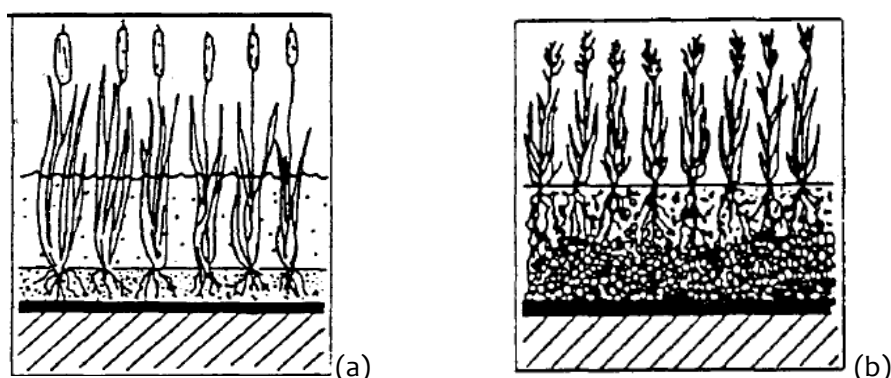


Figura 2.9 – Diagramas esquemáticos de leitos de macrófitas de fluxo superficial (a) e fluxo sub-superficial (b) (EPA, 2009)

Nos leitos de fluxo superficial, o nível da água encontra-se acima do nível do solo; a vegetação está enraizada e emerge acima da superfície da água, sendo o seu fluxo maioritariamente acima do solo. Nos leitos de fluxo sub-superficial, o nível de água encontra-se abaixo do terreno; o fluxo de água dá-se através de areia ou cascalho até penetrar o fundo do leito (EPA, 2009).

2.5.2 Eficiências dos Sistemas de Tratamento de Águas

Cirja *et al.* (2008) investigaram os factores que influenciam a remoção de compostos farmacêuticos e disruptores endócrinos das águas residuais, através de um sistema de tratamento convencional (STC) (composto pelos processos de gradagem, decantação primária, tratamento biológico por lamas activadas e decantação secundária), e de um bioreactor de membranas que consistiu numa operação de filtração dentro do tanque de arejamento, através de membranas de micro e nanofiltração.

Apesar da presença de cargas iónicas nas moléculas de diversos fármacos e do seu baixo valor de K_{ow} , o destino destes compostos nos sistemas de tratamento de água residual pode ser influenciado pelas interacções hidrofóbicas com as lamas. Segundo Giger *et al.* (2003), citado por Cirja *et al.* (2008), a adsorção às lamas de antibióticos como a ciprofloxacina e a norfloxacina, num sistema convencional de tratamento de águas, permite uma remoção entre 80-90%. De acordo com a mesma fonte, a remoção de fármacos como o diazepam, diclofenac, ibuprofeno, naproxen e sulfatometazole, deve-se principalmente à adsorção destes compostos às lamas presentes no tanque de arejamento. Nesta investigação, a eficiência de remoção variou entre 40-60% para os

compostos anti-inflamatórios e aproximadamente 60% para o sulfatometazole. Assim sendo, a sorção e remoção de micropoluentes em STC de águas residuais ou em MBR, são fortemente dependentes do seu coeficiente de partição K_{ow} ; desta forma, os compostos hidrofóbicos que afluem a uma ETAR são adsorvidos, enquanto que os compostos polares não serão removidos através deste processo.

Outra propriedade química importante para a avaliação da potencial remoção de compostos farmacêuticos das águas é a sua estrutura química. Os compostos com uma estrutura química complexa, como é o caso do ketoprofeno e do naproxeno, não são eliminados em STC, nem através de MBR (Kimura *et al.*, 2005). Os autores assumiram que a fraca remoção destes compostos através de um sistema convencional, é devida à sua complexa estrutura, com dois anéis aromáticos, tornando-os mais resistentes ao processo de degradação. Compostos como o diclofenac e o ácido clofíbrico possuem grupos de cloro, não sendo também eficientemente removidos em sistemas convencionais nem em bioreactores de membrana (Cirja *et al.*, 2008).

Com o intuito de remover os compostos farmacêuticos das águas residuais através de um STC ou de um MBR, o tempo de retenção de lamas é um dos factores fáceis de ajustar que aumenta a eficiência do processo.

Segundo Kloepfer *et al.* (2004), citado por Cirja *et al.* (2008), dois bioreactores de membrana, operados com idades de lamas de 26 dias, demonstraram uma eficácia de 43% na remoção de benzotiazoles. De acordo com a mesma fonte, pela variação do tempo de retenção de lamas em MBR, Lesjean *et al.* (2005) observaram que a remoção de fármacos é superior com uma idade de lamas de 26 dias, sendo esta remoção inferior com um tempo de retenção de lamas de 8 dias.

Segundo Ternes *et al.* (2004a), são necessárias idades de lama entre 5 e 15 dias, para a transformação biológica de alguns farmacêuticos como o bezafibrato, sulfatometazole, ibuprofeno e ácido acetilsalicílico. Contudo, a aplicação de elevados tempos de retenção de lamas não significa que todos os fármacos sejam removidos das águas residuais. Clara *et al.* (2005) observou que, com idade de lamas de 2 dias, compostos como o ibuprofeno, benzotiazole, diclorofenac e carbamazepina foram removidos, enquanto que, com idades de lama de 82 dias num MBR, e de 550 dias num STC, foram obtidas taxas de remoção inferiores a 80%. Contudo, as taxas de remoção da carbamazepina permaneceram inferiores a 20%, para todos os tempos de retenção de lamas aplicados.

A idade de lamas, tanto em STC como em MBR, tem de ser ajustada de acordo com a persistência dos compostos farmacêuticos a serem eliminados. A concentração de biomassa é bastante importante, uma vez que a sorção de micropoluentes é favorecida pelo alto teor de biomassa, que é especialmente característico dos MBR. Adicionalmente, a composição das lamas desempenha um papel importante em matéria a degradação micropoluentes.

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

O estudo levado a cabo por Vieno *et al.* (2005) e citado por Cirja *et al.* (2008), demonstrou que a remoção de fármacos, como ibuprofeno, bezafibrato, diclofenac, naproxeno e ketoprofeno foi superior durante a época de Verão (temperatura média de 17°C), em comparação com as remoções obtidas no Inverno (7°C). Os mesmos resultados foram obtidos por Carballa *et al.* (2005), onde foram verificadas melhores performances de remoção do diclofenac, naproxeno e ibuprofeno em sistemas operados a 25°C, do que quando operados a 12°C.

De acordo com Cirja *et al.* (2008), quando comparada a remoção de fenazona e de carbamazepina em STC e em MBR, constatou-se que as eficiências dos sistemas de tratamento convencional mantiveram-se relativamente constantes ao longo do tempo, apesar das variações de temperatura Inverno/Verão (10-25°C); por outro lado, nos bioreactores de membrana, as taxas de remoção demonstraram ser fortemente afectadas por estas mudanças de temperatura. A temperatura mais elevada registada no Verão durante o tratamento por bioreactores de membrana, associado a tempos de retenção de lamas elevados (26 dias) permitiu taxas remoção entre 80-100% dos fármacos avaliados.

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

A respeito dos factores determinantes para a remoção de compostos farmacêuticos das águas residuais, discutidos por Cirja *et al.* (2008), foram obtidos os seguintes padrões:

- os compostos hidrofóbicos podem ser removidos através da adsorção às lamas presentes no sistema;
- os compostos com estrutura química complexa e com grupos tóxicos (como é o caso dos halogéneos) demonstram uma maior resistência aos processos de degradação;
- com tempos de retenção de lamas superiores a pelo menos 8 dias, a remoção destes compostos através de processos de degradação é melhorada;
- a temperatura à qual é realizado o tratamento da água residual parece desempenhar um papel importante – estações de tratamento com temperatura média entre 15-20°C, podem eliminar mais facilmente os micropoluentes, do que em países com temperatura média abaixo de 10°C. Mesmo as alterações sazonais de temperatura influenciam a remoção e biodegradação destes compostos.

Radjenovic *et al.* (2007) investigaram a remoção de diversos compostos farmacêuticos pelo sistema de lamas activadas convencional, em comparação com os bioreactores de membrana, tendo estes últimos demonstrado uma maior eficiência de remoção, como se verifica no Quadro 2.11.

Quadro 2.11 – Remoção média de alguns compostos farmacêuticos por bioreactores de membrana (MBR – membrane bioreactors) e lamas activadas convencional (CAS – conventional activated sludge)
(Adaptado de Radjenovic et al., 2007)

Grupo Farmacoterapêutico Composto	Eliminação (%) por:	
	MBR ^a	CAS ^b
Analgésicos e anti-inflamatórios		
Naproxeno	99,3 (1,52)	85,1 (11,4)
Ketoproxeno	91,9 (6,55)	55,5 (22,9)
Ibuprofeno	99,8 (0,386)	82,5 (15,8)
Diclofenac	87,4 (14,1)	50,1 (20,1)
Indometacina	46,4 (23,2)	23,4 (22,3)
Acetaminofeno	99,6 (0,299)	98,4 (1,72)
Ácido mefenâmico	74,8 (20,1)	29,4 (32,3)
Propifenazona	64,6 (13,3)	42,7 (19,0)
Anti-ulcerosos		
Ranitidina	95,0 (3,74)	42,2 (47,0)
Psicofármacos		
Paroxetina	89,7 (6,69)	90,6 (4,74)
Antiepilépticos		
Carbamazepina	Sem eliminação ^c	Sem eliminação
Antibióticos		
Ofloxacin	94,0 (6,51)	23,8 (23,5)
Sulfamethoxazole	60,5 (33,9)	55,6 (35,4)
Erythromycin	67,3 (16,1)	23,8 (29,2)
β-blockers		
Atenolol	65,5 (36,2)	Sem Eliminação
Metoprolol	58,7 (72,8)	Sem Eliminação
Diuréticos		
Hidroclorotiazida	66,3 (7,79)	76,3 (6,85)
Hipoglicémicos		
Glibenclamida	47,3 (20,1)	44,5 (19,1)
Reguladores de lípidos e de colesterol		
Gemifibrozil	89,6 (23,3)	38,8 (16,9)
Bezafibrato	95,8 (8,66)	48,4 (33,8)
Ácido clofibrico	71,8 (30,9)	27,7 (46,9)
Pravastatina	90,8 (13,2)	61,8 (23,6)

^{a,b} valores médios com desvios-padrão relativos (%) entre parêntesis, para número de amostras n= 10^a ou n=8^b

^c compostos classificados “sem eliminação” quando esta é inferior a 10%

As amostras de água residual foram recolhidas em intervalos de tempo aleatórios, à saída do decantador primário, ou seja, na zona de afluência ao tanque de arejamento e ao bioreactor de membrana, bem como nos efluentes de cada um destes processos.

A porosidade da membrana utilizada foi de 0,4 μm (microfiltração); contudo, a camada de proteínas e os microrganismos formados à superfície da membrana reduzem a sua porosidade efectiva para 0,01 μm , correspondendo isto a um processo de ultrafiltração (Radjenovic *et al.*, 2007).

Segundo os autores não se verifica nenhuma relação entre as estruturas dos compostos investigados e a sua remoção pelos sistemas de tratamento.

Muitos fármacos, como o ibuprofeno, naproxeno, acetaminofeno, ketoprofeno, diclofenac, bezafibrato, entre outros, apresentaram elevadas taxas de remoção, sendo expectável a sua completa remoção da água residual através de processos de adsorção ou degradação, ou pela combinação de ambos, durante o tratamento por membrana.

No caso dos bioreactores de membrana, as variações de eficiência verificadas não foram significativas para a maioria dos compostos, ao contrário do sistema de tratamento por lamas activadas, onde estas flutuações tiveram uma maior expressão; neste caso a eficiência de remoção demonstrou ser mais sensível às condições de operação (temperatura, caudal, entre outras).

A tecnologia por membranas parece ser uma forma promissora de remover os compostos farmacêuticos das águas; contudo, este sistema de tratamento tem de ser optimizado através da modificação das membranas (variação do material e redução do seu peso molecular), e/ou pela modificação do processo de tratamento (introdução de microrganismos específicos), tendo em vista a remoção completa de compostos farmacêuticos (Radjenovic *et al.*, 2007).

Kasprzyk-Hordern *et al.* (2009) monitorizaram durante cinco meses o destino de 55 compostos farmacêuticos, produtos de cuidados pessoais (PCP), disruptores endócrinos e de drogas ilícitas, presentes nos efluentes de duas ETAR no Reino Unido, com diferentes tecnologias de tratamento: lamas activadas e leitos percoladores.

Os resultados obtidos pelos autores, indicaram claramente que o tratamento por lamas activadas é muito mais eficiente na remoção dos compostos farmacêuticos investigados, que os leitos percoladores, apesar de mesmo assim não conseguirem evitar a sua descarga no meio hídrico.

Na Figura 2.10 encontram-se as eficiências de remoção de fármacos, obtidas pelos autores na ETAR de Coslech (lamas activadas) e na ETAR de Cilfynudd (leitos percoladores).

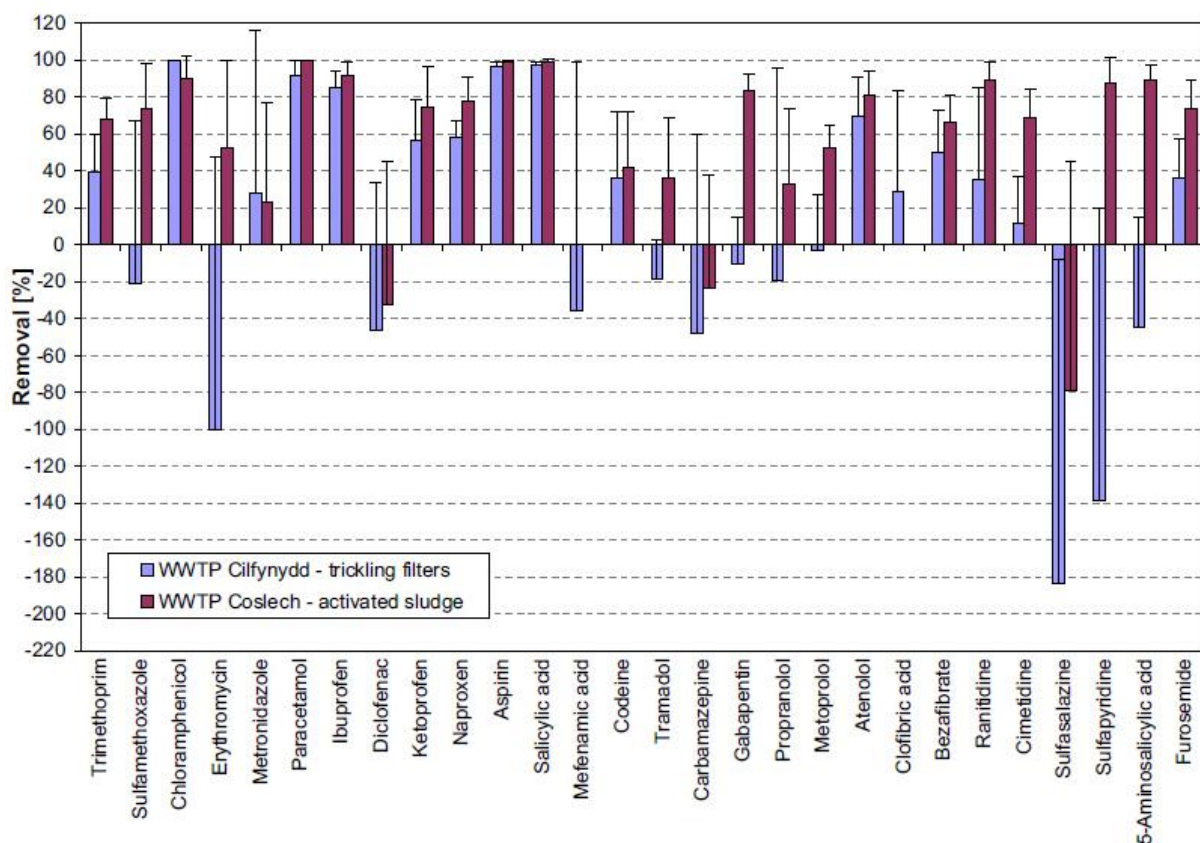


Figura 2.10 – Eficiência de remoção de compostos farmacêuticos na ETAR de Cilfynydd (leitos percoladores) e na ETAR de Coslech (lamas activadas) (Adaptado de Kasprzyk-Hordern et al., 2009)

De um modo geral, o tratamento por lamas activadas demonstrou uma baixa eficiência de remoção (< 50%) para alguns dos compostos farmacêuticos estudados; alguns destes compostos são: metronidazola (23%), diclofenac (-33%), codeína (42%), carbamazepina (-24%), tramadol (36%), propranolol (33%) e sulfasalazina (-79%). Ao contrário das lamas activadas, os leitos percoladores utilizados na ETAR de Cilfynudd, são caracterizados por removerem ainda mais ineficientemente os compostos farmacêuticos, tendo-se verificado que mais de metade dos fármacos investigados não excediam os 50% de eficiência de remoção. Exemplo disto são o diclofenac (-46%), tramadol (-18%), codeína (37%), entre outros.

As concentrações efluentes apresentaram, em alguns casos, valores superiores às concentrações afluentes, sendo este facto explicado pela presença de compostos conjugados, que foram possivelmente transformados nos compostos originais durante o processo de tratamento (Radjenovic et al., 2007).

A eficiência de remoção dos compostos investigados depende fortemente na tecnologia de tratamento implementada na ETAR. Em termos gerais, a ETAR de Cilfynudd demonstrou uma

eficiência de remoção média inferior a 70%, enquanto que a ETAR de Coslech removeu mais de 85% dos 55 compostos estudados. Contudo, é importante referir que além de não remover os fármacos na totalidade, no processo por lamas activadas há produção de quantidades significativas de lamas que têm de ser removidas regularmente do sistema (Kasprzyk-Hordern et al., 2009).

Klavarioti et al. compilaram, em 2009, informação relativa à eficiência de remoção de compostos farmacêuticos por parte dos processos avançados de oxidação. A informação reunida pelos autores encontra-se no Quadro 2.12

Quadro 2.12 – Estudos representativos de 4 fármacos mais comuns tratados por processos avançados de oxidação (Adaptado de Klavarioti et al., 2009)

Compostos Referência	Concentração inicial	Amostra de água	Processo avançado de oxidação	% de remoção
Diclofenac				
Perez-Estrada et al. (2005)	50 mg/L	Água doce	Foto-Fenton em estação solar piloto	completa em 100 min
Calza et al. (2006)	15 mg/L	Água desionizada	200 mg/L de TiO ₂ /Luz artificial a 750 W/m ²	completa em 60 min
Carbamazepina				
Doll and Frimmel (2005)	4,2 mg/L	Água de lago com 0,5 mg/L NOM	100 mg/L de TiO ₂ /Luz artificial	75 em 9 min
Hua et al. (2006)	0,3-0,3,8 ug/L	Água de rio	1,5–2 mg/L de Ozono como parte integrante do tratamento convencional de água para consumo	completa em 20 min
Pereira et al. (2007)	240-710 ug/L	Água superficial	10 mg/L de H ₂ O ₂ /UV(200–300 nm)	90 a 853 mJ/cm ²
Sulfametoxazola				
Abellan et al. (2007)	100 mg/L	Água desionizada	100 mg/L de TiO ₂ /Luz artificial	88 em 360 min
Gonzalez et al. (2007)	200 mg/L	Água desionizada	Foto-Fenton a 300 mg/L de H ₂ O ₂ , de 10 mg/L Fe ²⁺ , 365 nm	Completa em 5 Einstein/m ³
Dantas et al. (2008)	200 mg/L	Água desionizada	0,4 g/L de Ozono	99 em 60 min
Ácido clofibrico				
Andreozzi et al. (2003)	215-320 mg/L	Água desionizada	1 M de H ₂ O ₂ /UVC (17 W)	90 em 60 min
Molinari et al. (2006)	10 mg/L	Água desionizada	1 g/L de TiO ₂ /UV (125 W)	completa em 20 min
Sires et al. (2007)	179 mg/L	Água desionizada	Electrolise sobre diamante com boro a 100 mA/cm ² e 1 mM Fe ²⁺	completa em 7 min

Segundo os autores os processos avançados de oxidação são, na generalidade, capazes de destruir por completo os compostos farmacêuticos em questão; contudo não significa que estes processos sejam acompanhados da sua mineralização total.

De acordo com as investigações de Klavarioti *et al.* (2009), a remoção de fármacos que se encontram abaixo do limite de detecção nas águas superficiais e subterrâneas, destinadas à produção de água para consumo humano, é um aspecto bastante importante que não pode ser descurado. Uma vez que os tratamentos convencionais de águas (*i.e.*, coagulação/floculação, sedimentação, filtração) falham, no que respeita à remoção de compostos farmacêuticos das águas, sugere-se assim a possibilidade de combinação destes processos com os processos avançados de oxidação.

Ikehata *et al.* (2006) investigaram igualmente a remoção de compostos farmacêuticos das águas através de processos avançados de oxidação e da ozonização; segundo os autores, os poluentes orgânicos persistentes, como é o caso dos compostos farmacêuticos, podem ser degradados através destes processos. Estes processos de tratamento podem eliminar completamente os fármacos através da mineralização ou convertê-los em produtos menos prejudiciais para a saúde humana e para o meio hídrico.

Pelo facto da degradação parcial dos compostos orgânicos facilitar a sua biodegradabilidade, a ozonização e os processos avançados de oxidação podem ser usados como pré-tratamento das águas residuais, antes do tratamento biológico. Contudo, em casos onde a matéria orgânica se encontra predominantemente presente (como é o caso das águas residuais municipais), esta abordagem não é apropriada, uma vez que o requisito de agente oxidante que permite a degradação dos poluentes é bastante elevado. Neste caso, torna-se mais viável instalar a ozonização ou os processos avançados de oxidação como tratamento terciário, após o tratamento biológico (Ikehata *et al.*, 2006).

No caso de se reutilizar uma água para consumo humano, a remoção completa ou a destruição dos fármacos pode constituir um dos objectivos do tratamento. A ozonização e os processos avançados de oxidação podem ser aplicados no tratamento da água como pré-oxidação e/ou desinfecção (Ikehata *et al.*, 2006). No entanto, é de referir que em caso de reutilização da água para consumo humano, será necessário recorrer a tecnologias de separação por membranas na gama da osmose inversa ou nanofiltração.

No tratamento da água para consumo, considerando que possuem pequenas quantidades de fármacos, a destruição das estruturas moleculares chave para a actividade biológica, poderá ser

suficiente para proteger a saúde humana, isto se os subprodutos da degradação não exercerem efeitos semelhantes e indesejados (Ikehata *et al.*, 2006).

A Figura 2.11 apresenta os possíveis pontos de aplicação do tratamento com ozono ou por processos avançados de oxidação, para a degradação dos compostos farmacêuticos.

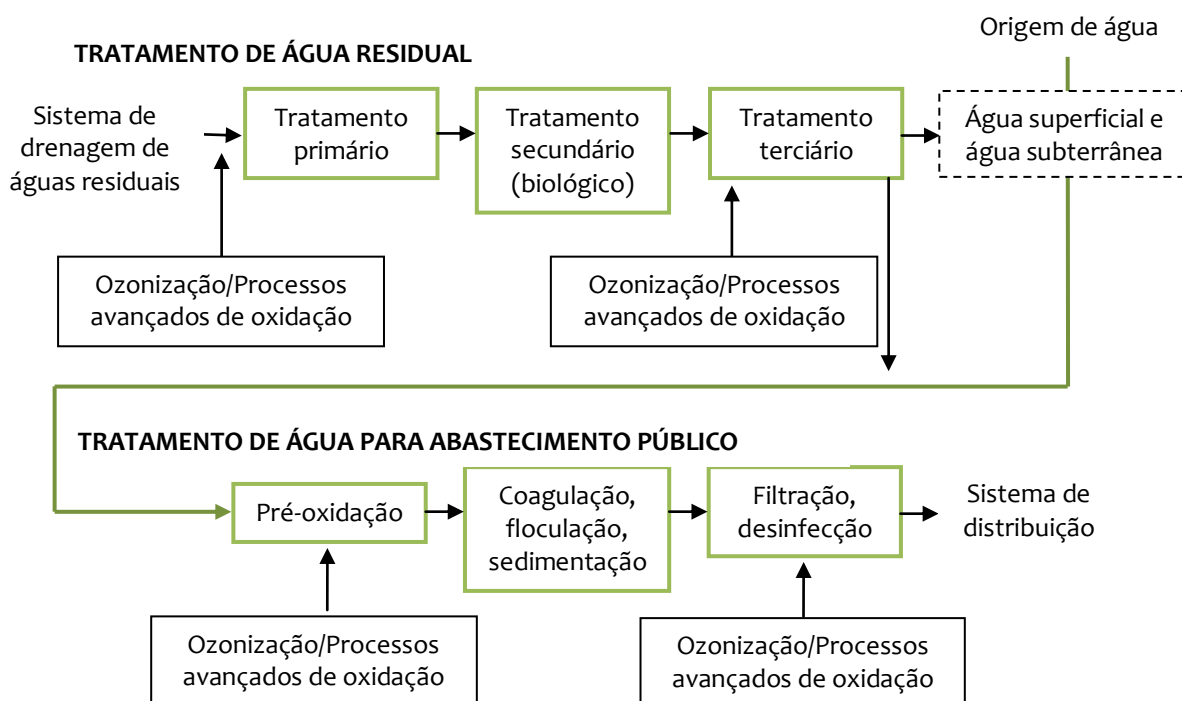


Figura 2.11 – Pontos de aplicação possíveis para aplicação de ozonização ou processos avançados de oxidação, para a degradação dos compostos farmacêuticos (Ikehata *et al.*, 2006)

As investigações de Ikehata *et al.* (2006) demonstraram eficiências de remoção satisfatórias para uma variada gama de fármacos através de processos avançados de oxidação e de ozonização. Alguns compostos demonstraram uma grande reactividade em relação ao ozono molecular, incluindo alguns antibióticos, o anti-convulsivo carbamazepina, o anti-inflamatório não esteróide diclofenac e o estrogénio 17 β -estradiol. O antidiabético ácido clofíbrico, o ansiolítico diazepam e o anti-inflamatório não esteróide ibuprofeno foram alguns dos compostos que se revelaram relativamente resistentes à ozonização.

No Quadro 2.13 encontram-se alguns dos resultados compilados por Ikehata *et al.* (2006), após ozonização e processos avançados de oxidação.

Quadro 2.13 – Resumo da degradação de alguns compostos farmacêuticos após ozonização e processos avançados de oxidação (Adaptado de Ikehata *et al.*, 2006)

Composto	Processo aplicado	Grau de degradação	Biodegradabilidade e toxicidade
Carbamazepina	Ozonização	Conversão completa de 0,5 - 118 mg/L de carbamazepina, 30% de mineralização em CO ₂	toxicidade diminuída para as algas
	H ₂ O ₂ /UV	Conversão completa de 4,7 mg/L de carbamazepina e remoção de 35 % do carbono orgânico total em 4 minutos, a pH=5	não definido
	TiO ₂ /hv	>90% de conversão de 4,2 mg/L de carbamazepina em 9 minutos, tratamento à escala piloto	não definido
Diazepam	Ozonização	24 - 65% de conversão de 142 mg/L de diazepam a pH=9 e a 10°C	não definido
Diclofenac	Ozonização	Conversão completa de 1 - 296 mg/L de diclofenac, >30% de remoção de carbono orgânico total, 95% de descloração	toxicidade eliminada para as algas e protozoários
	O ₃ /H ₂ O ₂	Conversão completa de 2 mg/L de diclofenac em 10 minutos	não definido
	H ₂ O ₂ /UV	Conversão completa de 296 mg/L de diclofenac, 40% de remoção de carbono orgânico total, 50% de descloração	toxicidade eliminada para as algas, e reduzida para protozoários
	Fenton	Sem conversão a pH= 3,5 e a 22°C	não definido
	Photo-Fenton	Conversão completa de 10-80 mg/L de diclofenac. > 90% de remoção do carbono orgânico total a pH=2,8 e a 50°C	não definido
	TiO ₂ /hv	Conversão completa de 50 mg/L de diclofenac, 55% de remoção da matéria orgânica dissolvida	sem redução de toxicidade
17β-estradiol	Ozonização	Conversão completa de 0,02 - 1,4 mg/L de 17β-estradiol	estrogénicidade removida
	O ₃ /H ₂ O ₂	Conversão completa de 7 - 37 ng/L de 17β-estradiol	estrogénicidade removida
	H ₂ O ₂ /UV	Conversão completa de 17β-estradiol (concentração desconhecida)	não definido
	Photo-Fenton	>85% de conversão de 5mg/L de 17β-estradiol a ph=3, reactividade intermediária de entre 4 estrogénios	não definido
	TiO ₂ /hv	Conversão completa e mineralização de 0,272 mg/L de 17β-estradiol em 4 horas	estrogénicidade removida
Ácido clofíbrico	Ozonização	Conversão completa de 0,12 - 322 mg/L de ácido clofíbrico, 49% de remoção do carbono orgânico total em 1h e a ph=5, conversão incompleta a pequenas doses de ozono	toxicidade eliminada para as algas e protozoários
	O ₃ /H ₂ O ₂	98% de conversão de 2 mg/L de ácido clofíbrico a ph=7 e a 10°C, em 10 minutos	não definido
	H ₂ O ₂ /UV	>90% de conversão de 322 mg/L de ácido clofíbrico a ph=5 e a 25°C, 12% de remoção do carbono orgânico total, >80% de descloração	toxicidade eliminada para as algas, e reduzida para protozoários
	Fenton	não definido	não definido
	TiO ₂ /hv	Conversão completa de 0,5 mg/L de ácido clofíbrico a ph=6,5, em 4 minutos	sem redução de toxicidade

À semelhança de Ikehata *et al.* (2006), Nakada *et al.* estudaram em 2007, as eficiências de remoção de diversos fármacos por um sistema de tratamento à escala real com ozonização. A amostragem foi realizada numa estação de tratamento de águas residuais em Tóquio que serve uma população de 460 000 habitantes, recebendo em média 170 000 m³/dia. O processo de ozonização encontra-se numa fase posterior ao tratamento biológico por lamas activadas e à filtração por areia.

A filtração por areia não foi eficiente na remoção das 24 substâncias farmacêuticas activas analisadas, sendo esta ineficiência, segundo os autores, devida à natureza hidrofílica dos fármacos. Os compostos com valores de logK_{ow} inferiores a 3 (e.g., dietiltoluamida, crotamitona, carbamazepina, sulfapiridina, sulfametoxazol e estriol) apresentaram eficiências de remoção inferiores a 50%. Por outro lado, os compostos mais hidrofóbicos, com valores de logK_{ow} superiores a 3 (e.g., ibuprofeno, ácido mefenâmico, octilfenol e bisfenol A), tiveram eficiências de remoção superiores a 80%.

No Quadro 2.14 e na Figura 2.12 encontram-se as eficiências de remoção de compostos farmacêuticos obtidas pelos autores, após a filtração por areia e a ozonização.

Quadro 2.14 – Eficiências de remoção (%) das substâncias activas farmacêuticas após filtração por areia e ozonização (Adaptado de Nakada *et al.*, 2007)

Compostos	Processo	
	Filtração por areia	Ozono
Triclosano	52,5	87,5
Timol	1,59	86,7
Naproxeno	- 11	98,5
Ácido mefenâmico	10,7	63,7
Ketoprofeno	11,1	71,7
Ibuprofen	30,1	>75,7
Dietiltoluamida	- 2,5	52
Crotamitona	- 3,09	>99,7
Carbamazepina	- 52,1	>81,0
Propifenazona	46,9	- 187
Nonilfenol	- 2,69	42
Bisfenol A	- 176	80,8
Estrona	- 4,59	99,6
Estriol	- 18	55,9

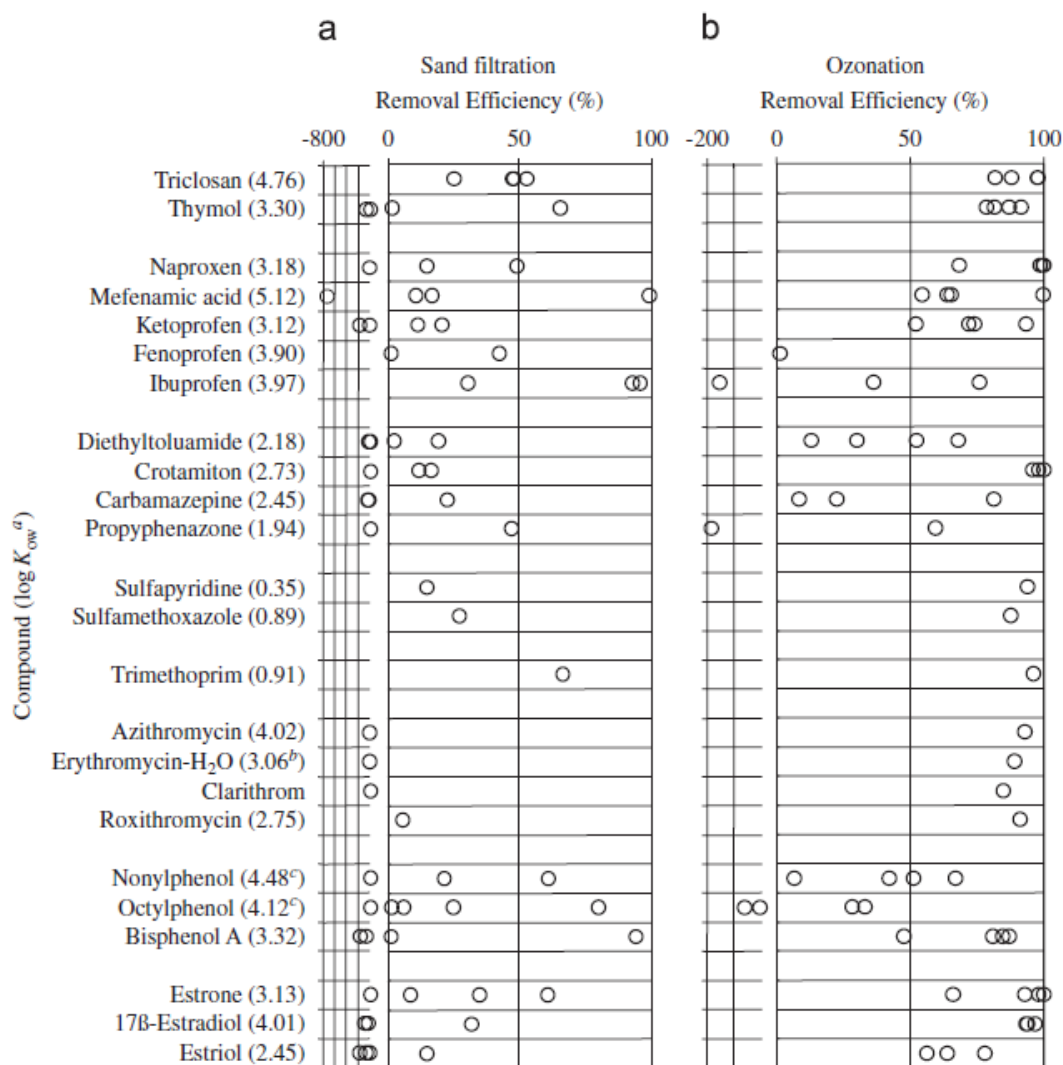


Figura 2.12 – Eficiências de remoção de compostos farmacêuticos após a filtração por areia (a) e ozonização (b) (Nakada *et al.*, 2007).

Os resultados demonstraram que a ozonização é mais eficiente na remoção de fármacos, que a filtração por areia. Tanto o naproxeno, como o timol, o triclosan e a crotamitona foram removidos com eficiências superiores a 80%. A existência de eficiências negativas deve-se, segundo os autores, à baixa concentração dos compostos farmacêuticos (perto do limite de quantificação) no efluente.

Com este estudo os autores demonstraram as eficiências de remoção de um largo espectro de compostos farmacêuticos durante o tratamento avançado (filtração por areia e ozonização) de um efluente secundário sob condições reais. A combinação da ozonização e da filtração por areia num processo por lamas activadas, proporcionou uma eficiência de remoção superior a 80%, para a maioria dos compostos farmacêuticos analisados.

Os autores concluíram que de entre todas as etapas de tratamento, foi a ozonização que mais contribuiu para a remoção de naproxeno, ketoprofeno, triclosan, crotamitona, sulfapiridina e estrona; concluíram ainda que a oxidação por O₃ é a reacção dominante na ozonização e que os compostos com anéis aromáticos ou com dupla ligação C=C são vulneráveis a este processo, sendo resistentes os compostos com amidas na sua estrutura.

Matamoros *et al.* (2008) avaliaram a capacidade de um leito de macrófitas de fluxo superficial na remoção de compostos farmacêuticos, produtos de cuidados pessoais e pesticidas, em comparação com um sistema convencional de tratamento de águas residuais. De um modo geral, este sistema de tratamento permitiu uma remoção superior a 90% dos compostos analisados, excepto aqueles mais persistentes (como a carbamazepina e o ácido clofíbrico).

De acordo com os autores a variabilidade de eficiências de remoção obtidas no mês de Junho e de Fevereiro, deve-se às diferenças de temperatura e radiação solar, que influenciam tanto a biodegradação como a fotodegradação dos compostos farmacêuticos e produtos de cuidados pessoais.

As elevadas eficiências de remoção dos poluentes testados, verificadas após o tratamento por leito de macrófitas de fluxo superficial e por tratamento convencional de águas residuais, parecem estar relacionadas com os elevados tempos de retenção hidráulicos (TRH) (*i.e.* 1 mês). Além disto, a prevalência de condições aeróbias nos leitos de macrófitas, promove reacções bioquímicas como a respiração aeróbia, sendo esta mais eficiente na remoção destes compostos, que as vias anaeróbias (Matamoros *et al.*, 2008).

No Quadro 2.15 encontram-se as concentrações médias afluentes dos compostos analisados pelos autores, bem como as eficiências de remoção verificadas, de acordo com o sistema de tratamento: HFCW – *horizontal flow constructed wetland* e WWTP – *wastewater treatment plant*.

Quadro 2.15 – Concentrações médias afluentes e eficiências de remoção obtidas para diferentes épocas do ano e por diferentes sistemas de tratamento (Adaptado de Matamoros et al., 2008).

	Concentrações médias afluentes (µg/L)	Remoção (%)			
		Junho 2005	Fevereiro 2006	HFCW (1)	WWTP
Compostos farmacêuticos					
Ibuprofeno	0,04 ± 0,33	96 ± 2	95 ± 1	71	60 – 70 (4) / 90 (5)
Naproxeno	0,34 ± 0,06	92 ± 1	52 ± 9	85	40-55 (4) / 66 (5)
Diclofenac	1,25 ± 0,11	96 ± 1	73 ± 7	s.r.	24 (67) / 17 (7)
Ketoprofeno	2,10 ± 0,70	99 ± 1	97 ± 1	s.r.	48 – 69(5)
Ácido clofíbrico	0,07 ± 0,01	36 ± 3	32 ± 8	s.r. (2)	s.r. (7)
Carbamazepina	0,37 ± 0,08	30 ± 10	47 ± 6	16 (2)	8 (7) / 7 (5)
Compostos farmacêuticos de uso veterinário					
Flunixin	1,06 ± 1,36	s.r.	64 ± 3	–	–
Produtos de cuidados pessoais					
Galaxoide	2,86 ± 0,02	85 ± 2	88 ± 1	86	70 – 85 (4) / 89 (8)
Tonalide	0,86 ± 0,10	88 ± 2	90 ± 1	88	75 – 90 (4) / 8 (8)
Pesticidas					
Mecoprop	7,80 ± 3,24	79 ± 2	91 ± 1	22 (3)	13/50 (6)
MCPA	2,01 ± 1,50	93 ± 1	79 ± 2	–	–
Terbutylazine	2,30 ± 1,82	1 ± 14	80 ± 1	–	–
HRT (horas)	–	720	720	114	12 – 24

Os valores de remoção obtidos noutros estudos pelos sistemas de HFCW (*horizontal flow constructed wetland*) e WWTP (*wastewater treatment plant*) são para comparação. (n=10)

As concentrações médias afluentes e as remoções tiveram em conta o somatório dos compostos dissolvidos e particulados. s.r., sem remoção observada;

1. Matamoros and Bayona (2006) 2. Matamoros et al. (2005); 3. Matamoros et al. (2007); 4. Carballa et al. (2004); 5. Daughthon and Ternes (1999); 6 Bernhard e tal. (2006); 7. Heberer (2002b); 8. Simonich et al. (2002).

Em 2007, Matamoros et al., avaliaram a eficiência de remoção de 13 compostos farmacêuticos e PCP num sistema piloto de leitos de macrófitas de fluxo vertical subsuperficial (VFCW - *vertical flow constructed wetland*), em comparação com a filtração por areia (SF – *sand filtration*). Cada sistema foi preenchido por duas camadas de cascalho com diferentes diâmetros; a camada inferior com 0,20 metros de profundidade é constituída por cascalho (8-16 mm), protegendo o sistema de drenagem. O leito de macrófitas era constituído por uma densa vegetação de *Phragmites australis* com 5 anos de idade, encontrando-se as plantas bem desenvolvidas e as raízes penetradas no cascalho.

O sistema piloto recebe águas residuais urbanas provenientes de uma estação elevatória perto da afluência à ETAR, sendo estas águas primeiramente bombeadas para um decantador primário, a partir do qual são encaminhadas para o sistema de filtração por areia e para o SFCW.

Os resultados obtidos pelos autores encontram-se no Quadro 2.16, demonstrando as eficiências de remoção observadas no leito de macrófitas e na filtração por areia.

Quadro 2.16 – Concentrações mínimas, máximas (entre parêntesis) e médias de fármacos e PCP afluentes, e eficiências de remoção (%) observadas no VFCW e na SF com carga hidráulica de 70 mm/d, relativamente a caudais saturados e insaturados.

	Afluente ^{a,b} (µg/L)	Caudal insaturado		Caudal saturado		HFCW	WWTP
		VFCW	SF	VFCW	SF		
% de remoção							
Compostos farmacêuticos							
Ácido salicílico	(45,7 – 72,3) 53,9	98 ± 1	98 ± 1	85 ± 7	77 ± 7	96	99
Ibuprofeno	(8,3 – 17,2) 11,7	99 ± 1	90 ± 3	55 ± 1	49 ± 1	71	60–70/90
OH-ibuprofeno	(12,4 – 16,9) 3,7	99 ± 1	86 ± 3	51 ± 1	47 ± 2	62	95
CA-ibuprofeno	(8,7 – 12,4) 10,6	99 ± 1	95 ± 3	71 ± 6	68 ± 8	87	95
Naproxeno	(0,96 – 2,15) 1,57	89 ± 1	80 ± 5	62 ± 3	66 ± 7	85	40–55/66
Diclofenac	(0,48 – 1,28) 0,82	73 ± 3	76 ± 7	53 ± 2	39 ± 22	15	9–75/17
Carbamazepine	(1,24 – 2,9) 2,06	26 ± 14	11 ± 7	20 ± 4	8 ± 15	16	8/7
Cafeína	(35,2 – 64,0) 48,4	99 ± 1	98 ± 1	82 ± 1	75 ± 6	97	99
Produtos de cuidados pessoais							
Metil-dihidrijasmonato	(18,8 – 31,8) 22,8	99 ± 1	98 ± 1	78 ± 4	76 ± 8	99	98
Hidrocinâmico	(11,2 – 17,6) 15,4	99 ± 1	99 ± 1	82 ± 3	69 ± 11	na ^e	^c
Oxibenzona	(8,58 – 22,1) 14,8	97 ± 1	95 ± 2	88 ± 3	64 v 24	na	68–99
Galaxolide	(3,05 – 12,4) 5,62	90 ± 1	92 ± 1	88 ± 2	88 ± 2	86	70–85/89
Tonalide	(0,66 – 1,83) 0,99	82 ± 1	82 ± 1	75 ± 2	73 ± 4	88	70–90/88
HRT (h)		4–6	4–6	137	126	114	12–24

^a n=15; ^b Água residual particulada e dissolvida; ^c não disponível.

O leito de macrófitas de fluxo vertical subsuperficial demonstrou ser mais eficiente na remoção da maioria dos compostos farmacêuticos e PCP analisados, em comparação com outras configurações de leitos de macrófitas (*i.e.*, fluxo horizontal subsuperficial), com filtros de areia e com uma estação de tratamento de águas residuais convencional.

O tempo de retenção hidráulico de um VFCW (poucas horas), em comparação com outras configurações de leitos de macrófitas (de alguns dias a semanas), tornam os VFCW uma opção de tratamento de águas residuais apropriada para áreas com espaço limitado.

Comerton *et al.* (2008) avaliaram a remoção de 22 disruptores endócrinos e compostos farmacêuticos de uma água natural, pelo processo de nanofiltração, seguido de osmose inversa. Os autores tinham como objectivo examinar e comparar a rejeição dos diversos disruptores endócrinos e compostos farmacêuticos relativamente ao tipo de membrana e às propriedades de cada composto.

A água analisada foi proveniente do lago Ontário, onde é descarregado o efluente de uma ETAR com processo de bioreactor de membrana e de um laboratório de purificação e desionização de

água (Milli-Q[®]). Este lago é utilizado para produção de água para consumo humano, abastecendo milhões de pessoas residentes a Sul de Ontário e em Nova Iorque.

Os autores avaliaram ainda a influência de várias matrizes de água na rejeição destes compostos pelos processos de nanofiltração e osmose inversa, sendo elas:

- água do lago Ontário;
- água do lago Ontário filtrada (5 μ m);
- efluente da ETAR com MBR e
- efluente do laboratório Milli-Q[®].

As membranas de alta pressão investigadas por Comerton *et al.* (2008) incluíram a NF270 e a TS80 para a nanofiltração, e a membrana X20 para osmose inversa.

O sistema de filtração por membranas utilizado à escala laboratorial encontra-se na Figura 2.13.

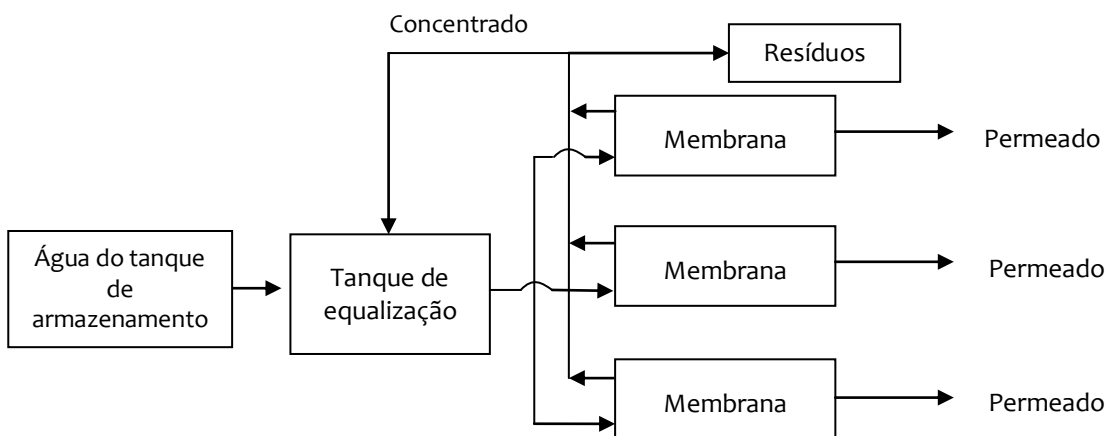


Figura 2.13 – Diagrama esquemático do sistema de filtração por membranas (Comerton *et al.*, 2008)

As três unidades de filtração por membrana foram instaladas de modo a funcionarem em paralelo, como se verifica na Figura 2.13, sendo desta forma possível a realização dos ensaios em triplicado.

Os detalhes relativos às pressões aplicadas a cada membrana, bem como o caudal inicial de permeado encontram-se no Quadro 2.17.

Quadro 2.17 – Pressões aplicadas a cada membrana e caudal inicial de permeado (Comerton et al., 2008)

Origem de água	Pressão aplicada (psi)	Caudal inicial de permeado (mL/h cm ²)
Membrana de OI (X20)		
Milli-Q®	150	2,9 ± 0,3
Água bruta do Lago Ontário	250	3,3 ± 0,2
Água filtrada (5 µm) do Lago Ontário	150	3,0 ± 0,4
Efluente do MBR	150	2,8 ± 0,4
Membrana Tight NF (TS80)		
Milli-Q®	150	4,2 ± 0,5
Água bruta do Lago Ontário	250	5,0 ± 0,9
Água filtrada (5 µm) do Lago Ontário	150	–
Efluente do MBR	150	6,8 ± 0,1
Membrana Loose NF (NF270)		
Milli-Q®	50	7,2 ± 0,2
Água bruta do Lago Ontário	100	7,2 ± 1,0
Lago Ontário filtrada (5 µm)	75	5,4 ± 0,7
Efluente do MBR	100	6,7 ± 0,4

No Quadro 2.18 e no Quadro 2.19 encontram-se as eficiências de remoção dos compostos presentes na água do lago Ontário e no efluente na ETAR, respectivamente, através da membrana de osmose inversa e das duas membranas de nanofiltração.

Quadro 2.18 – Rejeição média (%) de disruptores endócrinos e de fármacos presentes na água do lago Ontário pelas membranas (Adaptado de Comerton et al., 2008)

Composto	Membrana		
	OI (X20)	Tight NF (TS80)	Loose NF (NF270)
Acetaminofeno	82,1 ± 10,9	47,9 ± 6,1	31,2 ± 9,0
Alaclor (Lasso)	94,7 ± 4,9	88,3 ± 8,3	16,1 ± 1,8
Atraton	91,9 ± 8,0	71,6 ± 15,9	3,7 ± 5,3
Bisfenol A	95,3 ± 4,6	70,7 ± 9,7	6,3 ± 0,6
Cafeína	86,5 ± 9,6	54,6 ± 21,3	3,8 ± 5,4
Carbadox	89,6 ± 8,0	46,2 ± 13,5	2,2 ± 3,1
Carbamazepina	91,0 ± 8,4	66,9 ± 12,0	6,6 ± 2,9
DEET	92,0 ± 6,4	66,3 ± 17,0	3,3 ± 4,7
Dietilstilbesterol	100 ± 0	98,4 ± 1,0	27,9 ± 20,1
Equilina	98,1 ± 2,1	77,7 ± 8,4	2,0 ± 0,6
17α-Estradiol	96,6 ± 3,4	80,8 ± 7,2	6,9 ± 0,4
17β-Estradiol	95,8 ± 4,3	78,0 ± 8,8	0
Estriol	90,9 ± 8,0	74,8 ± 12,3	11,9 ± 0,3
Estrona	97,8 ± 2,4	79,2 ± 7,6	8,2 ± 0,8
17α-Etínil estradiol	98,2 ± 2,2	87,4 ± 4,8	16,8 ± 3,8
Gemfibrozil	97,7 ± 3,9	86,5 ± 7,5	16,7 ± 3,0
Metolaclo	95,2 ± 3,8	83,6 ± 8,7	31,1 ± 2,4
Oxibenzono	100,0 ± 0	100,0 ± 0	90,3 ± 0,1
Sulfaclopiridazina	94,4 ± 5,2	78,3 ± 11,4	10,7 ± 4,3
Sulfamerazina	87,9 ± 11,7	69,9 ± 15,3	18,7 ± 2,1
Sulfametizola	93,4 ± 6,0	79,7 ± 10,7	27,8 ± 5,6
Sulfametoxazol	94,1 ± 5,5	76,4 ± 11,8	13,5 ± 4,4

Quadro 2.19 – Rejeição média (%) de disruptores endócrinos e de fármacos presentes no efluente da ETAR com MBR, pelas membranas (Adaptado de Comerton *et al.*, 2008)

Composto	Membrana		
	OI (X20)	Tight NF (TS80)	Loose NF (NF270)
Acetaminofeno	99,7 ± 0,5	76,7 ± 1,9	8,2 ± 11,7
Alaclor (Lasso)	96,7 ± 1,2	94,8 ± 0,5	90,8 ± 2,1
Atraton	97,3 ± 0,8	93,5 ± 1,6	79,8 ± 0,9
Bisfenol A	96,7 ± 0,9	86,7 ± 0,5	35,4 ± 2,0
Cafeína	97,0 ± 0,9	88,8 ± 0,4	62,2 ± 3,3
Carbadox	96,2 ± 1,7	90,7 ± 0,2	57,3 ± 13,0
Carbamazepina	97,0 ± 1,2	92,6 ± 0,7	71,2 ± 3,1
DEET	97,4 ± 0,9	91,8 ± 0,6	71,8 ± 1,0
Dietilstilbestrol	98,0 ± 0,7	89,9 ± 0,8	59,5 ± 11,6
Equilina	97,5 ± 0,7	91,1 ± 0,5	66,7 ± 2,4
17 α -Estradiol	96,8 ± 0,9	93,2 ± 0,5	68,1 ± 4,1
17 β -Estradiol	97,6 ± 1,2	89,8 ± 1,3	57,6 ± 2,0
Estriol	96,3 ± 1,0	93,7 ± 0,7	13,2 ± 2,0
Estrona	97,3 ± 0,9	92,6 ± 0,5	73,6 ± 2,4
17 α -Ethinil estradiol	97,2 ± 0,9	95,2 ± 0,4	76,7 ± 3,3
Gemfibrozil	98,5 ± 0,7	97,4 ± 0,6	92,9 ± 0,5
Metolaclo	97,4 ± 0,9	95,3 ± 0,8	93,4 ± 1,9
Oxibenzona	100 ± 0	100 ± 0	82,4 ± 3,9
Sulfaclorpiridazina	99,2 ± 0,6	97,2 ± 0,4	89,5 ± 1,5
Sulfamerazina	97,4 ± 0,9	93,5 ± 1,0	88,9 ± 1,8
Sulfametizola	99,6 ± 0,4	98,7 ± 0,4	90,0 ± 1,6
Sulfametoxazol	98,8 ± 0,6	96,7 ± 0,5	90,1 ± 1,2

De um modo geral, foram obtidos valores de rejeição superiores para a membrana de osmose inversa e inferiores para a membrana de nanofiltração com poros de maiores dimensões (NF270), apesar da rejeição ter variado de composto para composto, e entre os diferentes tipos de água.

Com base nos resultados presentes no Quadro 2.18 e no Quadro 2.19 e nos dados obtidos para a água do lago Ontário filtrada e para o efluente do laboratório Milli-Q[®], Comerton *et al.* (2008) concluíram que a membrana de osmose inversa apresenta excelentes resultados na remoção dos compostos farmacêuticos e disruptores endócrinos presentes em todas as águas analisadas (> 90%). Tal facto, sugere que um sistema constituído por bioreactores de membrana e osmose inversa, poderá proporcionar uma remoção eficiente destes compostos.

Snyder *et al.* (2007) investigaram igualmente a eficiência de várias membranas e, ainda do carvão activado, na remoção de compostos farmacêuticos, disruptores endócrinos e de PCP das águas.

Foram avaliados diversos tipos de membranas e suas aplicações à escala piloto e/ou à escala real, incluindo a microfiltração (MF), ultrafiltração (UF), osmose inversa, electrodiálise, bioreactores de membrana e a combinação de membranas em série. O carvão activado foi testado à escala laboratorial, utilizando-se testes de coluna rápida de pequena escala e à escala real. O carvão activado demonstrou ser bastante eficiente na remoção dos compostos em causa.

De acordo com os autores, os resultados confirmaram que tanto as membranas como os processos por carvão activado, têm capacidade para reduzir significativamente as concentrações de contaminantes emergentes; contudo, diversos compostos foram detectados no permeado da membrana e no efluente do processo por carvão activado, significando isto que estes processos não são eficazes a 100%.

Uma das investigações de Snyder *et al.* (2007) consistiu na avaliação da remoção de fármacos de um efluente secundário através de membranas, recorrendo a um sistema piloto que consistia numa unidade de UF seguida de osmose inversa.

O sistema piloto de UF (Zenon ZeeWeed™ 1000) foi utilizado com o intuito de proporcionar um pré-tratamento do efluente secundário, antes de este ser encaminhado para as membranas de OI (Saehan). O diagrama esquemático deste sistema piloto encontra-se na Figura 2.14.

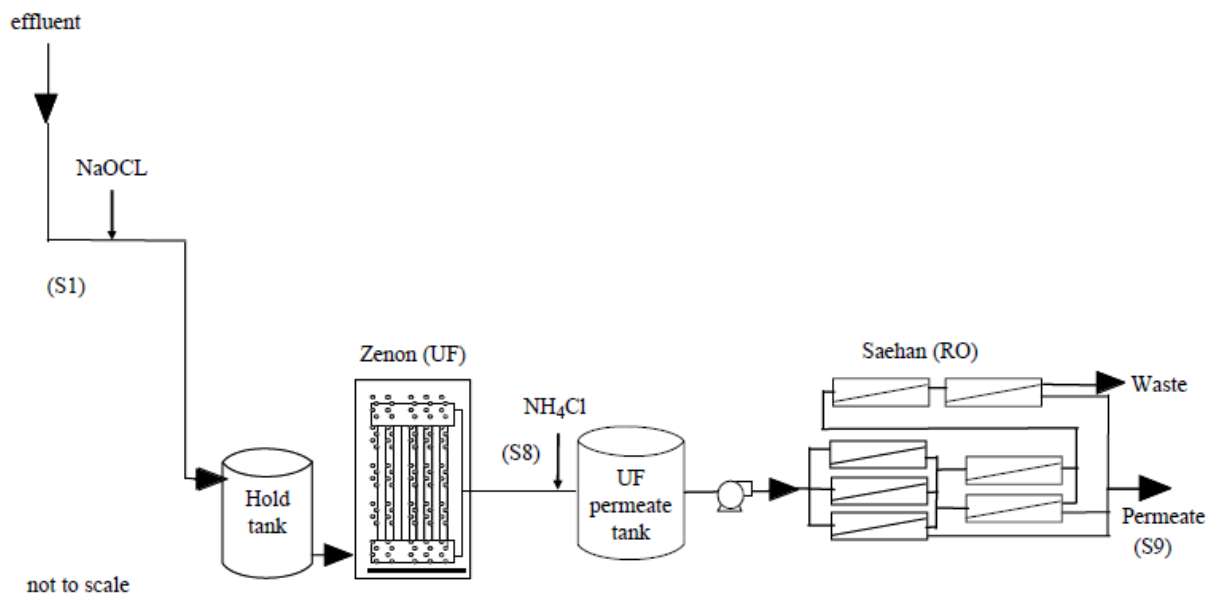


Figura 2.14 – Diagrama esquemático do sistema piloto de ultrafiltração + osmose inversa (Snyder *et al.*, 2007)

As amostras foram recolhidas no afluente ao sistema, no efluente da ultrafiltração, no permeado da osmose inversa e no concentrado.

Os resultados obtidos pelos autores encontram-se no Quadro 2.20.

Quadro 2.20 – Remoção dos compostos farmacêuticos através do sistema piloto de ultrafiltração e osmose inversa (Adaptado de Snyder et al., 2007)

	Efluente secundário	efluente da ultrafiltração	Permeado do osmose inversa	Concentrado	Remoção (%)
	ng/L				
Acetaminofeno	< 20	< 10	< 1,0	16	> 95,0
Cafeína	< 20	14	< 10,0	298	> 50,0
Carbamazepina	110	147	< 1,0	278	> 99,1
DEET	104	103	< 1,0	293	> 99,0
Diclofenac	< 20	37	< 1,0	59	> 95,0
Dilantina	126	191	< 1,0	416	> 99,2
Eritromicina-H ₂ O	336	357	< 1,0	940	> 99,7
Estrona	35	< 10	< 1,0	78	> 97,1
Fluoxetina	< 20	< 10	< 1,0	17	> 95,0
Gemfibrozil	100	142	< 1,0	329	> 99,9
Hidrocodona	87	89	< 1,0	215	> 98,9
Iopromida	< 20	58	1,1	89	94,5
Meprobamate	693	715	< 1,0	1610	> 99,9
Naproxeno	< 20	17	< 1,0	33	> 95,0
Oxibenzono	48	26	< 1,0	20	> 97,9
Sulfametoxazol	90	56	1,2	121	98,7
TCEP	189	219	< 10,0	426	> 94,7
Triclosan	29	< 10	< 1,0	14	> 96,6
Trimetoprim	186	158	< 1,0	403	> 99,5

Na generalidade, a ultrafiltração não apresentou eficiências de remoção satisfatórias, ao contrário da osmose inversa que removeu a maioria dos compostos avaliados, para além do seu limite de detecção.

Snyder et al. (2007) avaliaram ainda a eficiência de remoção de fármacos de um efluente secundário sem desinfecção, por um sistema à escala real constituído por uma unidade de microfiltração (US Filter Memcor), seguida de uma passagem dupla pelas membranas de osmose inversa (Hydranautics ESPA 2). As amostras foram recolhidas em duplicado ou triplicado, entre cada unidade do processo, encontrando-se os valores médios obtidos pelos autores no Quadro 2.21.

**Quadro 2.21 – Resultados obtidos à escala real para a microfiltração e osmose inversa
(Adaptado de Snyder et al., 2007)**

	Concentração afluente ao processo de microfiltração	Concentração efluente ao processo de microfiltração	Concentração após passagem pela osmose inversa	Concentração após dupla passagem pela osmose inversa	Remoção (%)
	ng/L				
Acetaminofeno	16	10	< 1,0	< 1,0	> 93,8
Cafeína	3460	6125	16	1,2	99,9
Carbamazepina	174	271	< 1,0	< 1,0	> 99,4
DEET	2020	3365	3,4	< 1,0	> 99,9
Diclofenac	56	49	< 1,0	< 1,0	> 98,2
Dilantina	207	336	< 1,0	< 1,0	> 99,5
Eritromicina-H ₂ O	312	507	< 1,0	< 1,0	> 99,7
Estrona	85	63	< 1,0	< 1,0	> 98,8
Fluoxetina	12	23	< 1,0	< 1,0	> 91,7
Gemfibrozil	2885	3040	2,7	< 1,0	> 99,9
Hidrocodona	62	104	< 1,0	< 1,0	> 98,4
Ibuprofen	354	422	< 1,0	< 1,0	> 99,7
Iopromida	1670	1810	2,3	< 1,0	> 99,9
Meprobamate	230	341	< 1,0	< 1,0	> 99,6
Naproxeno	1068	1205	2	< 1,0	> 99,9
Oxibenzeno	31	60	1,9	< 1,0	> 96,8
Pentoxifilina	67	109	< 1,0	< 1,0	> 98,5
Sulfametoxazol	341	805	2	< 1,0	> 99,7
TCEP	300	467	1,9	1,3	99,6
Triclosan	620	424	< 1,0	< 1,0	> 99,8
Trimetoprim	248	409	< 1,0	< 1,0	> 99,6

Os autores chegaram à conclusão de que as membranas de osmose inversa têm capacidade para remover a maioria dos compostos investigados até níveis abaixo dos limites detectáveis. Contudo, níveis vestigiais de alguns contaminantes continuam a ser detectados nos permeados da osmose inversa. Estes compostos que atravessam as membranas não são consistentes, não existindo uma clara relação entre a sua estrutura molecular e a passagem pela membrana. Segundo os autores, as razões que podem conduzir a esta situação são a difusão na membrana e através dela, o curto-circuito e ainda a falha do meio de suporte.

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

As investigações relativas ao carvão activado em pó envolveram dois tipos de CAP: AC800 (Acticarb, Dunnellon, FL, USA) e WPM (Calgon Carbon Corp., Pittsburgh, PA, USA). Estes CAPs

foram escolhidos pelo facto de possuírem diferentes capacidades de remoção de determinados compostos (Snyder *et al.*, 2007).

Na Figura 2.15 encontram-se as eficiências de remoção do carvão activado em pó (CAP) (5 e 35 mg), combinado com sais de ferro, obtidas à escala piloto, após 5 horas de contacto.

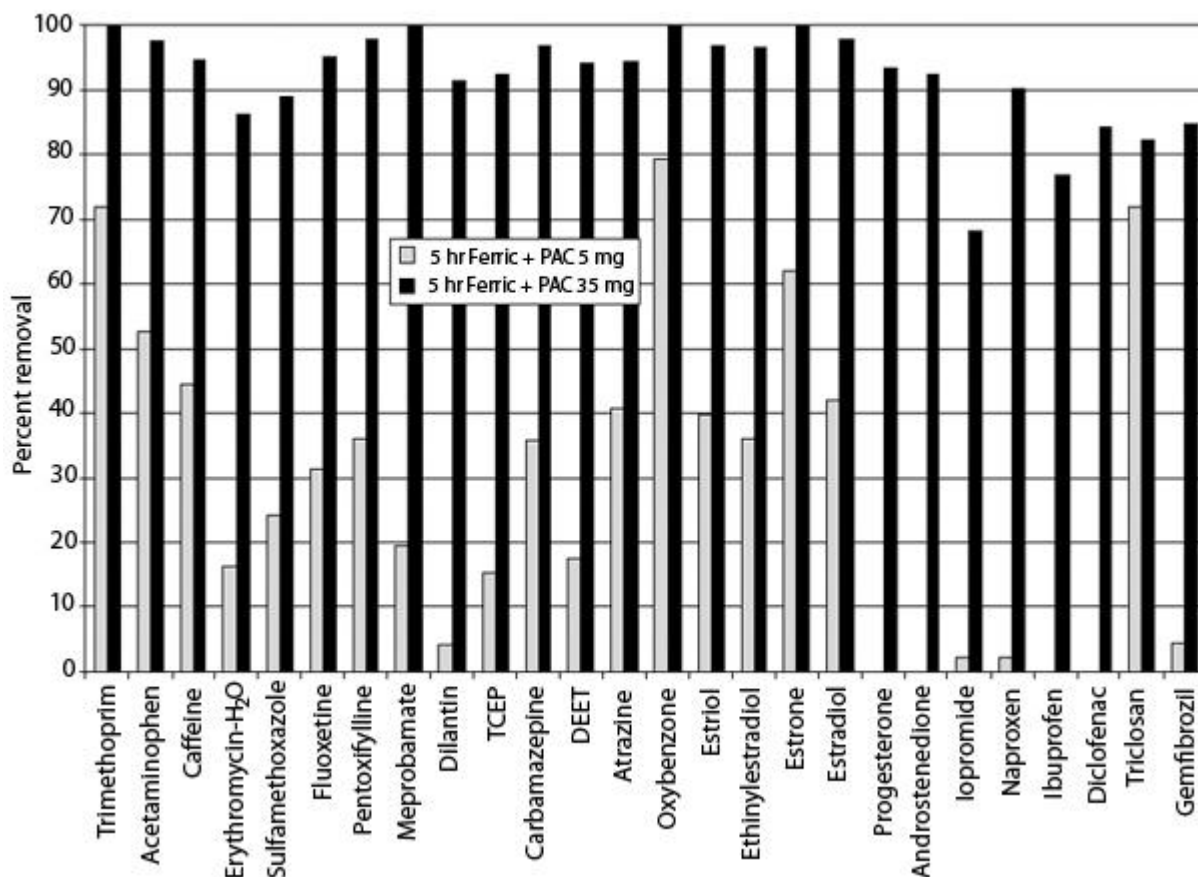


Figura 2.15 – Remoção de compostos farmacêuticos e produtos de cuidados pessoais com carvão activado em pó combinado com sais de ferro, à escala piloto (Adaptado de Snyder *et al.*, 2007)

Snyder *et al.* (2007), potenciaram a remoção dos compostos farmacêuticos através da junção da acção adsorvente do carvão activado, com a acção coagulante dos sais de ferro.

Os resultados presentes na Figura 2.15 reflectem a clara relação dose-resposta, tendo sido obtidas eficiências de remoção bastante superiores, com a adição de 35 mg/L de carvão activado em pó. Segundo os autores, foram ainda testados vários tempos de contacto, tendo-se verificado remoções de fármacos significativamente superiores, associados a tempos de contacto maiores. Deste modo, a capacidade do CAP para remover os contaminantes depende da sua dose e do tempo de contacto, e ainda da estrutura molecular e comportamento do contaminante em causa.

A utilização de carvão activado granular (CAG) antes do tratamento primário e da remoção de areias, não demonstrou eficiências de remoção tão elevadas como as verificadas à escala piloto com CAP. Os resultados obtidos pelos autores encontram-se no Quadro 2.22

**Quadro 2.22– Resultados obtidos à escala real com carvão activado granular (ng/L)
(Adaptado de Snyder et al., 2007)**

Compostos	Concentração média afluente ao CAG	Concentração média efluente ao CAG	Eficiência de remoção (%)
acetaminofeno	10 650	47	99,6
androstenediona	182,5	72	60,5
atrazina	33	32	3,0
cafeína	42 650	35 700	16,3
carbamazepina	199	168	15,6
DEET	701	256	63,5
diclofenac	3,2	1	68,8
dilantin	110	85	22,7
eritromicina	139	128	7,9
estriol	8,3	28	- 237,3
gemfibrozil	3 710	3 405	8,2
hidrocodone	57	25	56,1
ibuprofeno	8 760	7 325	16,4
iopromida	5	1,4	72,0
meprobamato	226	196	13,3
naproxeno	3 545	3 320	6,3
pentoxifilina	34	25	26,5
sulfametoxazol	426	69	83,8
testosterona	150,5	39	74,1
triclosan	3,8	4,2	- 10,5
trimetoprim	135	48	64,4

A eficácia deste processo de tratamento é reduzida aquando da existência de matéria orgânica que compete com os contaminantes, pelos locais de ligação do carvão activado, bloqueando os poros da estrutura de carvão activado.

É expectável que a capacidade de adsorção dos fármacos ao carvão activado granular seja inferior à escala real, onde é utilizada água com quantidades substanciais de compostos orgânicos naturais e de origem antropogénica, ao contrário dos ensaios realizados à escala laboratorial e piloto, onde é utilizado carvão activado insaturado e água desionizada (Ternes et al., 2002).

Kagawa (2006) também avaliou a remoção de diversos compostos farmacêuticos através da adsorção ao carvão activado granular, tendo investigado a remoção destes compostos à escala

laboratorial. As experiências foram realizadas num sistema piloto constituído por um reactor com 1 L de capacidade e a 23°C. Em cada experiência ajustou-se o pH do reactor para 8,0/ 6,5/ 5,0 e 3,5 respectivamente, e a concentração do carvão activado para 0,02 g/L e 0,2 g/L. Os fármacos analisados em concentrações iniciais de 100 µg/L, foram dissolvidos em metanol e introduzidos no reactor com agitação durante 24h.

Os resultados obtidos por Kagawa (2006), para dois dos fármacos analisados encontram-se na Figura 2.16, demonstrando uma remoção superior a 80%, com concentração de 0,2 g/L de carvão activado e após 24h em agitação. Não se verificaram diferenças significativas nas taxas de remoção de todos os compostos, contudo os resultados experimentais demonstraram que a carbamazepina e a propifenazona são preferencialmente adsorvidas ao carvão activado na presença de valores de pH inferiores, como se verifica na Figura 2.16.

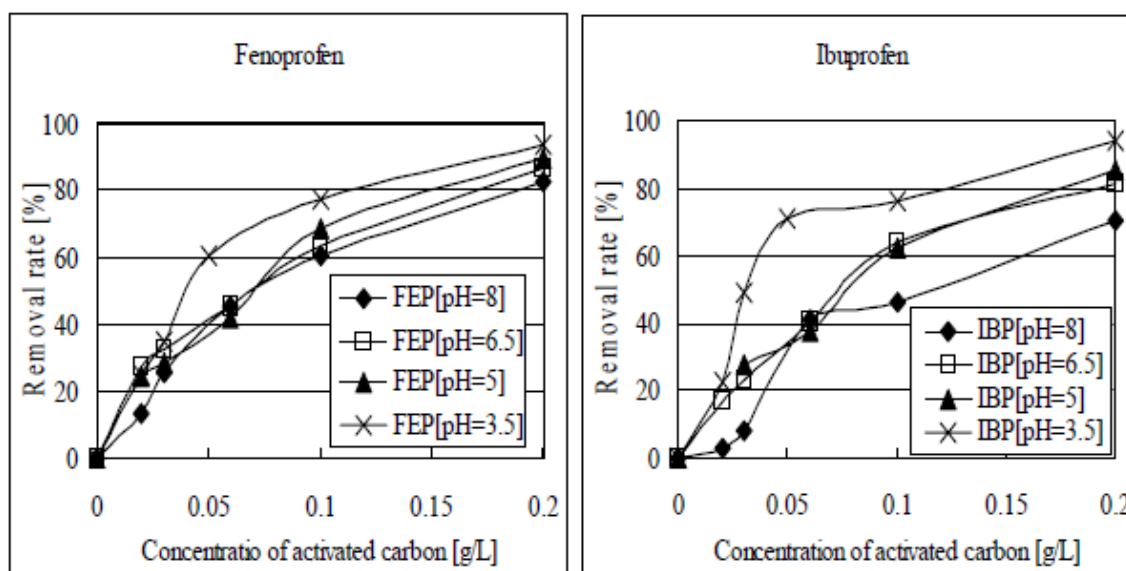


Figura 2.16 – Resultados experimentais da remoção de fenopfen e ibuprofeno em função da concentração de CAG e dos diferentes valores de pH testados (Kagawa, 2006)

O autor investigou ainda a remoção dos compostos farmacêuticos pelo carvão activado, através de uma experiência de operação contínua com duração de 65 dias, onde o afluente com as mesmas características do afluente analisado previamente, passa por uma coluna de carvão activado continuamente.

O diagrama esquemático da experiência em contínuo utilizado pelo autor encontra-se na Figura 2.17.

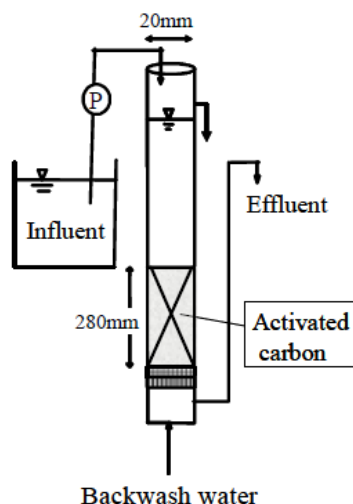


Figura 2.17 – Diagrama esquemático da experiência em contínuo (Kagawa, 2006)

Os resultados obtidos através da experiência em contínuo demonstraram que todos os compostos, à excepção da carbamazepina e da propifenazona, se comportaram do mesmo modo. Segundo Kagawa (2006), embora cada composto tenha sido em grande parte removido nos primeiros cinco dias, a taxa de remoção foi diminuindo gradualmente ao longo do tempo.

A introdução de água no sentido inverso (*backwash*) permitiu a eliminação do bloqueio da coluna de carvão activado, aumentando as eficiências de remoção de todos os fármacos analisados entre 10 e 20%. Este aumento deve-se possivelmente ao facto de que o carvão activado que se encontra fixo na coluna, não tem toda a sua superfície livre para adsorver os fármacos; ao introduzir-se água no sentido inverso o carvão activado é fluidizado, aumentando assim a sua superfície específica efectiva, permitindo um aumento na taxa de remoção.

A Figura 2.18 mostra a remoção média de cada composto farmacêutico analisado.

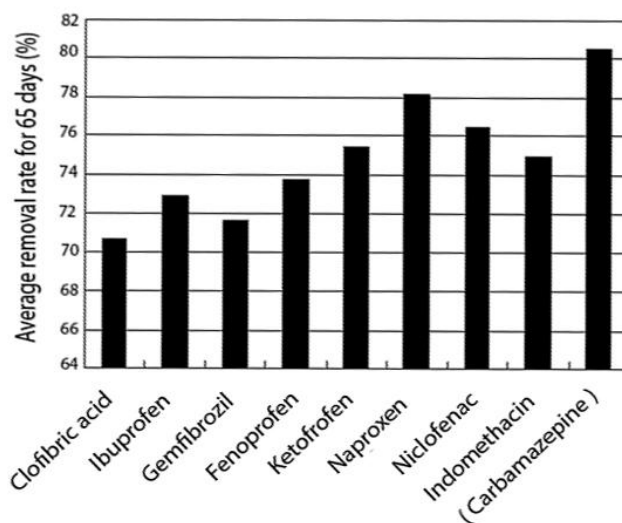


Figura 2.18 – Remoção média dos fármacos analisados para 65 dias (Kagawa, 2006)

Com esta investigação, o autor concluiu que a utilização de CAG (0,2 g/L) permite uma remoção entre 70% e 80% de todos os fármacos analisados e que a utilização de um sistema em contínuo permite igualmente uma remoção satisfatória dos compostos farmacêuticos. Concluiu ainda que todos os fármacos analisados, à excepção da carbamazepina e da propifenazona, demonstram um aumento na adsorção ao carvão activado a pH baixos. Este aumento chegou a atingir aumentos entre 20 e 30% no caso dos compostos farmacêuticos com grupos carboxilo na sua estrutura.

2.6 Estudos Realizados e Lacunas Existentes

As substâncias de origem farmacêutica são monitorizadas por diversos centros de investigação, pese embora esta monitorização ainda não seja exigida pela legislação. A falta de procedimentos analíticos adequados para a determinação quantitativa dos resíduos de substâncias activas dos compostos farmacêuticos e dos seus metabolitos, constitui um ponto crítico a ser ultrapassado. Assim sendo, nos últimos anos, um dos principais investimentos alvo da química ambiental tem sido a detecção, a determinação e o estudo do destino dos compostos farmacêuticos nos diferentes compartimentos do Ambiente, nomeadamente no ecossistema aquático. Um importante papel desempenhado neste domínio tem sido a introdução de procedimentos práticos analíticos para a determinação de vestígios num amplo espectro de compostos, em amostras de matrizes complexas (Dbska *et al.*, 2004).

Em Portugal são conhecidos muito poucos estudos acerca desta temática. Recentemente, um estudo de Salgado *et al.* (2007), realizado pela Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa, em conjunto com a Escola Superior de Tecnologia do Instituto Politécnico de Setúbal, e publicado unicamente em Poster, apresenta a quantificação de compostos farmacêuticos existentes nas águas de 6 estações de tratamento da zona da Grande Lisboa, entre eles o dimetil-fenazona, cafeína, fluoxetina, ketoprofen, flurbiprofeno, ácido clofíbrico, ibuprofeno, galaxolide, tonalide e cashmeran.

Um outro estudo de Diniz *et al.* (2002), realizado pela Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa, focou-se nos efeitos estrogénicos de disruptores endócrinos em carpas.

Seifrtova *et al.* (2008), do Department of Analytical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Charles University (República Checa), publicou um estudo em parceria com o Grupo de Bromatologia do

Centro de Estudos Farmacêuticos da Universidade de Coimbra. Neste estudo foi determinada a quantidade de um certo tipo de antibióticos existente nos efluentes dos hospitais de Coimbra.

O Departamento de Química da Universidade de Évora publicou, em 2009, um artigo onde foi avaliada a capacidade da *Typha spp.* para remover da água, o metabolito de uma substância reguladora de colesterol - ácido clofbrico.

Por todo o mundo têm sido desenvolvidos diversos estudos relativos à presença, efeitos e eficiências de remoção de compostos farmacêuticos das águas. Contudo, o solo, os sedimentos e as águas residuais têm sido pouco investigados comparativamente com o meio hídrico, pelo que deveriam ser alvo de estudos inovadores e rigorosos.

3 Grupos de Compostos Farmacêuticos Analisados

De entre a enorme variedade de grupos farmacoterapêuticos, foram seleccionados os antibióticos e antidepressivos, os anti-inflamatórios e os cardiovasculares. As razões que levaram a esta escolha basearam-se nos elevados consumos destes fármacos em Portugal no ano de 2007 (9 971 532 embalagens de antibióticos e antidepressivos, 9 541 140 embalagens de anti-inflamatórios e 31 964 322 embalagens de fármacos para o aparelho cardiovascular (Infarmed, 2008)), e na existência de informação que revela a presença de fármacos pertencentes a estes grupos em águas e águas residuais. A título de exemplo tem-se a carbamazepina, o diclofenac e o ácido clofíbrico (Ferrari *et al*, 2003).

3.1 Antibióticos e Antidepressivos

O consumo de **antibióticos** tem crescido de forma acentuada nos últimos anos, surgindo associado ao desenvolvimento rápido de resistências a estes medicamentos. Esta problemática constitui uma das maiores preocupações da medicina moderna. Pelo uso abusivo ou prolongado dos antibióticos, as bactérias podem desenvolver resistências, sendo fácil de perceber que, posteriormente, essas bactérias não serão afectadas nem destruídas pela sua administração, conduzindo a uma maior dificuldade em combater as infecções, tanto em humanos como em animais.

Estimativas da Federação Europeia da Saúde Animal (FEDESA) revelam que são utilizadas cerca de 8500 toneladas de antibióticos na medicina humana e 4700 toneladas na medicina veterinária na União Europeia (incluindo a Suíça), em 1999 (Hamscher *et al.*, 2008). Wise (2002) estima que sejam utilizadas entre 100 000 e 200 000 toneladas de antibióticos em todo o mundo.

Os antibióticos são substâncias com capacidade para interagir com os microrganismos unicelulares ou pluricelulares que causam infecções no organismo, variando a sua classificação consoante o tipo de agente patogénico que visam destruir, nomeadamente bactérias. Assim sendo, existem diversos tipos de antibióticos disponíveis, subdivididos por famílias químicas em grupos terapêuticos, diferindo no seu espectro de acção e propriedades farmacocinéticas.

Como referido, existem diversos subgrupos dos quais se destacam as Penicilinas, Cefalosporinas, Carbapenemas, Monobactâmicos, Tetraciclina, Cloranfenicol, entre outros (MedMap, 2009).

Após a metabolização de alguns antibióticos no organismo humano, muitos deles não sofrem qualquer alteração. Assim sendo, prevê-se que as suas substâncias activas se encontrem na afluência às ETAR (excreção pela urina e fezes) e conseqüentemente no ambiente. Outra via através da qual estes compostos afluem às ETAR, é a sua incorrecta eliminação pelas instalações sanitárias. No entanto, é importante referir que estes compostos podem incorporar o meio receptor por via directa, através de fármacos não utilizados ou cuja validade expirou, podendo assim estar presentes em aterros sanitários.

O risco que os antibióticos representam para o ambiente é desvalorizado, ignorando-se os seus efeitos cumulativos, impactos ambientais e possíveis transferências de resistência de uma bactéria para outra ou, de uma espécie animal para outra.

As bactérias resistentes aos antibióticos foram detectadas em águas para consumo humano no início dos anos 80, fins de 1990, através de testes microbiológicos clássicos realizados por autores como Armstrong *et al.* (1981) e Kolwzan (1991). A resistência a antibióticos do tipo lactamases-beta, quinolonas, tetraciclina e sulfametoxazol/timetoprim foi identificada em águas residuais tanto na Europa como nos EUA. Testes de laboratório provaram ainda a resistência das espécies *Mycobacterium* e *Streptomyces* face a tetraciclina, reportando a possível transferência entre as bactérias presentes no solo e as que se encontram no intestino humano (Kümmerer, 2004).

Segundo Goossens *et al.* (2005), Portugal foi, em 2002, o quarto país de entre 26 países Europeus com maior consumo de antibióticos.

Os antidepressivos são um conjunto de substâncias químicas que agem sobre o humor e que se destinam a tratar as manifestações somáticas e neurofisiológicas presentes nos estados depressivos. Actuam sobre o metabolismo dos neurotransmissores e seus receptores, noradrenalina e serotonina. De acordo com o Royal College of Psychiatrists (2009), os antidepressivos podem ser classificados em quatro grandes grupos, segundo o seu mecanismo de acção:

- Inibidores de monoaminoxidase (IMAO);
- Inibidores da recaptção da noradrenalina e serotonina;
- Inibidores selectivos da recaptção da serotonina;
- Grupo dos tricíclicos e afins.

No Quadro 3.1 são apresentados os grupos de antidepressivos bem como as respectivas características.

Quadro 3.1 – Grupos de antidepressivos, respectivas características e exemplos

Grupo de Antidepressivos	Características Fonte: EmedicineHealth, 2009	Exemplos (Nome do composto / Nome comercial) Fonte: Royal College of Psychiatrists, 2009
Inibidores de monoaminoxidase (IMAO)	Raramente utilizados, uma vez que têm estritas restrições alimentares. Indicados apenas para sintomas depressivos que não respondam ao tratamento convencional com outros antidepressivos.	Moclobemida / Manerix Fenelzina / Nardil Tranilcipromina / Parnate
Inibidores da recaptção da noradrenalina e serotonina	São fármacos relativamente recentes. Possuem um perfil farmacológico mais seguro e com menos efeitos adversos do que fármacos do género dos antidepressivos tricíclicos.	Venlafaxina / Lustral Reboxetina / Edronax
Inibidores selectivos da recaptção da serotonina	Afectam os níveis de serotonina no cérebro. Para a maioria das pessoas constitui a primeira escolha para o tratamento da depressão.	Fluoxetina / Prozac Citalopram / Cipramil, Celexa Paroxetina / Seroxat Sertralina / Lustral
Grupo dos tricíclicos e afins	São prescritos em situações graves de depressão ou quando os Inibidores selectivos da recaptção da serotonina não funcionam.	Imipramina / Tofranil Carbamazepina / Tegretol Lofepramina / Gamanil entre outros

Segundo a IMS Health, os antidepressivos, a terceira classe terapêutica a nível mundial, tiveram em 2000 um aumento de 18%, representando 4,2% do mercado farmacêutico global (Observatório do Medicamento e dos Produtos de Saúde, 2002).

Segundo a mesma fonte, de acordo com as Estatísticas do Medicamento 2000, publicadas pelo Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED), o subgrupo farmacoterapêutico Antidepressivos e Psicotónicos estava, em 2000, entre os 10 primeiros no que diz respeito aos encargos para o Serviço Nacional de Saúde (SNS) e na distribuição das vendas de medicamentos no SNS (em volume de vendas a Preços de Venda ao Público e em embalagens).

Segundo o Observatório do Medicamento e dos Produtos de Saúde (2002), de 1995 a 2001 o consumo total de antidepressivos teve um incremento notável, tendo havido um aumento de 102,80% no número de embalagens dispensadas. Na Figura 3.1 verifica-se que o consumo destes fármacos continua a aumentar de ano para ano.

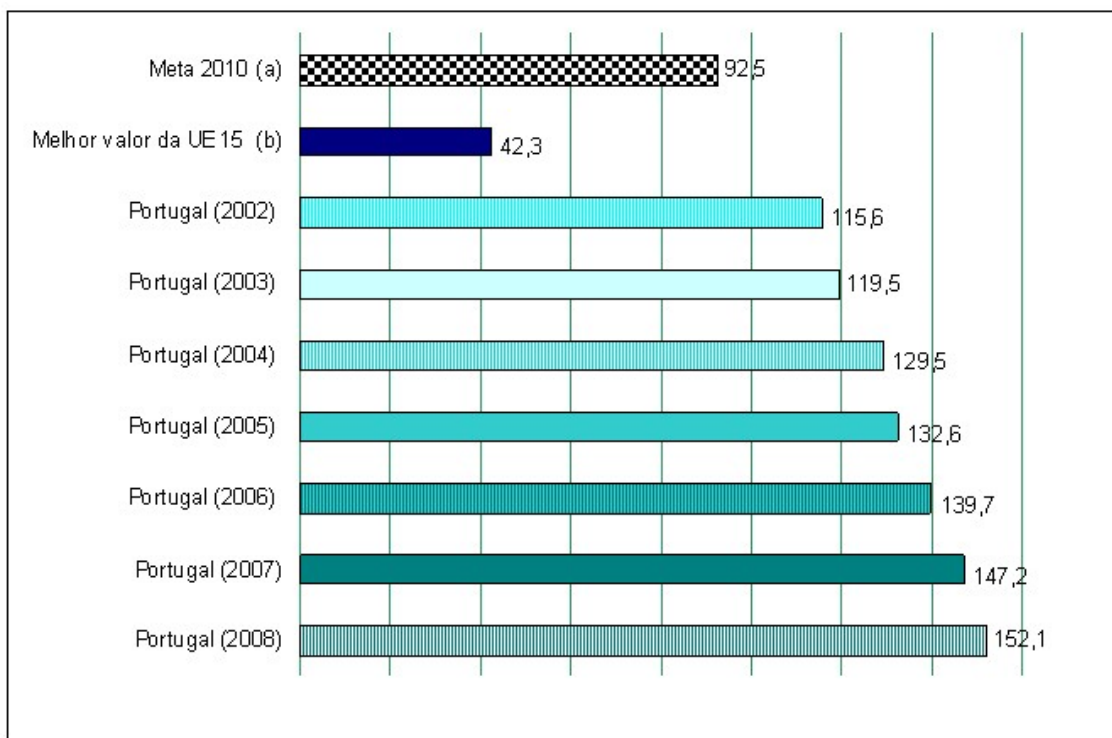


Figura 3.1 – Consumo de medicamentos ansiolíticos, hipnóticos e sedativos e antidepressivos no mercado do SNS em ambulatório (Dose Diária Definida/1000 habitantes/dia) (ACS, 2009)

Entre 2004 e 2008, o consumo de medicamentos ansiolíticos, hipnóticos e sedativos e antidepressivos no mercado do SNS em ambulatório aumentou 17,5% em Portugal Continental (INFARMED, 2009).

Os antidepressivos e seus metabolitos entram no ambiente através de vários mecanismos, já referidos, podendo afectar o metabolismo de organismos aquáticos e terrestres.

Estudos recentes demonstraram que populações de peixes das espécies *Lepomis macrochirus*, *Ictalurus punctatus* e *Pomoxis nigromaculatus*, residentes num efluente municipal, continham concentrações de fluoxetina, sertralina e norsertalina superiores a 0,1 ng/g em todos os seus músculos, fígado e tecidos cerebrais examinados. Estes níveis são suficientemente elevados para afectar os sistemas fisiológicos, uma vez que estudos toxicológicos realizados com a fluoxetina, indicaram efeitos adversos a concentrações de 1 µg/L (Schultz e Furlong, 2008). De acordo com a

mesma fonte, Vanderford e Snyder, encontraram uma concentração média de 25 ng/L de fluoxetina e 3,9 ng/L de norfluoxetina em seis amostras de efluentes em Las Vegas.

Alguns destes compostos farmacêuticos são biodegradáveis, porém outros têm tendência a persistir no ambiente aquático, como é exemplo o antidepressivo carbamazepina, o qual tem sido encontrado no ambiente aquático em concentrações de 0,10 a 1,90 µg/L (Miège *et al.*, 2009).

Uma vez que, segundo o INFARMED (2008), a carbamazepina se encontrou entre as 100 substâncias activas mais vendidas em Portugal em 2007 (335 360 embalagens), e dada a sua presença e persistência no ambiente, considerou-se este composto como um importante objecto de avaliação para o presente estudo.

3.1.1 CARBAMAZEPINA

A carbamazepina, representada na Figura 3.2, é um composto anti-convulsivo e estabilizador de humor, usada principalmente no tratamento da epilepsia e da doença bipolar, assim como da nevralgia do trigêmeo (Gouvinhas *et al.*, 2005); é igualmente utilizado para o tratamento de deficit de atenção e hiperactividade, esquizofrenia, síndrome do membro fantasma, stress pós-traumático, entre outros. É um composto praticamente insolúvel em água e éter, porém é solúvel em acetona, álcool, tetracloreto de carbono, clorofórmio, dimetilformamida, e propilenoglicol (Borges *et al.*, 1999).

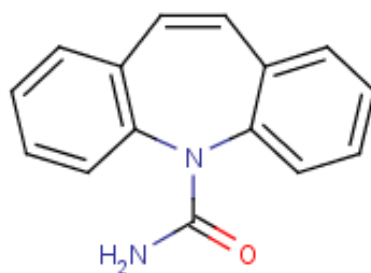


Figura 3.2 – Estrutura química da carbamazepina (National Library of Medicine, 2009)

Quadro 3.2 – Características organolépticas e físico-químicas da carbamazepina (National Library of Medicine, 2009)

Características organolépticas	
Cor	branco a branco-amarelado
Cheiro	quase inodoro
Sabor	sem sabor ou ligeiramente amargo
Propriedades Físico-Químicas	
Fórmula molecular	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O
Peso molecular	236,26 g/mol
Estado físico	sólido cristalino
log P (octanol-água)	2,45
Solubilidade em água (a 25°C)	17,7 mg/L
Pressão de vapor (a 25°C)	1,84E ⁻⁰⁷ mm Hg

A carbamazepina é metabolizada no fígado, originando um epóxido e muitos outros metabolitos. Uma das principais vias metabólicas é a oxidação por enzimas microsomáticas. É maioritariamente metabolizada no composto activo carbamazepina-10,11-epóxido e ainda em outros compostos inactivos, como é o caso dos glucuronídeos, e é excretada pela urina, maioritariamente, sob a forma não conjugada. Após administração oral, 72% da dose é excretada na urina e 28% é eliminado nas fezes. Apenas cerca de 1 a 3% do fármaco é excretado inalterado na urina (Borges *et al.*, 1999), não sendo significativamente removido (< 10%) nas estações de tratamento de águas, resultando na contaminação das águas receptoras (Jos *et al.*, 2003).

O antiepiléptico carbamazepina constitui um dos compostos mais investigados nos efluentes domésticos tratados no Arizona e na Califórnia (Jos *et al.*, 2003). De acordo com Ternes (1998), este composto tem sido detectado em efluentes de ETAR em concentrações de 6,3 mg/l, em águas superficiais (acima de 1075 ng/l), em águas subterrâneas (acima de 1,1 mg/l) e em águas para consumo (30 ng/l) (Heberer, 2002).

3.1.1.1 Efeitos Ecotoxicológicos

Andreozzi *et al.* (2002), com o intuito de avaliar a capacidade da carbamazepina para se acumular em organismos aquáticos, mais especificamente em algas, realizaram ensaios biológicos com *Ankistrodesmus braunii* e *Selenastrum capricornutum* provenientes de culturas de Cumbria no Reino Unido e da Universidade do Texas (EUA), respectivamente. Os autores chegaram à conclusão de que a carbamazepina não apresenta efeitos tóxicos para as algas estudadas, não tendo sido verificada a acumulação deste composto nas suas células. Contudo, referem a

necessidade de testar os seus efeitos noutros organismos aquáticos, para que seja possível avaliar a toxicidade da carbamazepina no meio hídrico.

Ferrari *et al.* estudaram, em 2002, os efeitos ecotoxicológicos da carbamazepina em bactérias, algas, microcrustáceos e peixes. Neste estudo, para além dos efeitos agudos também foram estudados os efeitos crónicos sobre estes organismos, cujos resultados se apresentam no Quadro 3.3. Contudo, os dados nele contido demonstram ainda uma toxicidade crónica a 25 µg/L no crustáceo *C. dubia* e uma razão efeito agudo/crónico de 3108, sugerindo a potencial perigosidade da carbamazepina para o meio hídrico.

Quadro 3.3 – Valores experimentais de NOEC, LOEC e EC50 obtidos com bactérias, rotíferos, cladóceros e peixes submetidos a carbamazepina (Adaptado de Ferrari *et al.*, 2002)

CARBAMAZEPINA		
Toxicidade Aguda		µg/L
<i>Vibrio fischeri</i> 30 min	EC50	> 81 000
<i>D. magna</i> 48h	EC50	>13 800
<i>C. dubia</i> 48 h	EC50	77 700
Toxicidade Crónica		µg/L
<i>P. subcapitata</i> 96h	NOEC	>100 000
	LOEC	>100 000
<i>B. calyciflorus</i> 48h	NOEC	377
	LOEC	754
<i>C. dubia</i> 7 dias	NOEC	25
	LOEC	100
<i>D. rerio</i> (ELS) 10 dias	NOEC	25 000
	LOEC	50 000

NOEC – No observed effect concentration;
LOEC – lowest effect observed concentration

Segundo Ayscough *et al.* (2000) e Webb (2001), citado por Ferrari *et al.* (2002), uma recente revisão da literatura demonstrou uma grande lacuna de informação no que respeita aos efeitos ecotoxicológicos da carbamazepina. Apenas Pfluger e Dietrich (2001) relataram uma toxicidade moderada na gama dos 74 – 138 mg/L em testes de toxicidade aguda realizados em crustáceos, anfíbios e peixes.

Com este estudo, os autores chegaram à conclusão de que a carbamazepina pareceu ser o composto mais perigoso de entre os compostos testados. Uma vez que os compostos farmacêuticos são concebidos para serem substâncias biológicas activas e, sendo continuamente descarregados no meio aquático através dos efluentes das ETAR, mesmo a baixas concentrações,

concluíram que os estudos dos efeitos crónicos deveriam ser baseados em resultados mais específicos e/ou em testes mais realistas (e.g. biomarcadores, tempos de exposição de longo prazo e testes englobando várias gerações). Concluíram ainda que, o uso de tecnologias de remoção apropriadas nas ETAR, deveria ser a abordagem mais adequada para limitar estes riscos no ambiente.

Noutro estudo, levado a cabo por Jos *et al.* em 2003, foram investigados os efeitos da carbamazepina utilizando-se seis sistemas modelo distintos com dezasseis indicadores, apresentados no Quadro 3.4. As alterações nos variados sistemas incluindo vegetais, bactérias, crustáceos e culturas de células de macaco e peixe foram avaliadas a diferentes tempos de exposição.

Quadro 3.4 – Efeitos tóxicos da carbamazepina sobre os diferentes modelos e biomarcadores da bateria de testes ecotoxicológicos propostos (Jos *et al.*, 2003)

Sistema modelo	Origem	Indicador	EC ₅₀ (µM)		
			24 h	48 h	72 h
<i>Chlorella vulgaris</i>	Alga unicelular	Crescimento	469,5	155	-
<i>Allium cepa</i>	Planta terrestre	Crescimento das raízes	-	-	447
		Índice mitótico	-	498	-
		Indução micronucleica	Não detectado	-	-
<i>Vibrio fischeri</i>	Bactéria	Bioluminescência	370	332	272
<i>Daphnia magna</i>	Cladóceros	Imobilização	475	414	-
Células epiteliais de rim (Vero)	Macaco	Quantidade total de proteínas	76,2	62,9	33,6
		Captação do vermelho neutro	>100	81,4	19
		Metabolização de MTT	>100	94,2	24,6
		Actividade do lactato desidrogenase	72	67	38,5
Células das gónadas (RTG-2)	Truta arco-íris	Actividade do lactato desidrogenase	>1200	-	-
		Quantidade total de proteínas	832	713	933
		Captação do vermelho neutro	496	472,6	495
		Metabolização de MTS	698	608,6	601,4
		Actividade do G6PDH	853	716,7	687

Segundo Jones *et al.* (2002), existem diversos estudos acerca dos efeitos da carbamazepina nos organismos aquáticos. Este composto é considerado tóxico para cnidários (EC₅₀ 1 – 10 mg/L) e não tóxico para crustáceos e peixes (EC₅₀ > 100 mg/L), resultados estes de acordo com os obtidos por Jos *et al.* (2003). Os resultados obtidos neste ensaio revelaram que não é expectável que a carbamazepina produza efeitos tóxicos agudos no biota aquático sob estas circunstâncias.

Contudo, os efeitos crônicos e os efeitos sinérgicos com outros químicos não podem ser excluídos e deverão ser investigados.

Oetken *et al.* estudaram em 2005, os efeitos do antiepiléptico carbamazepina em invertebrados aquáticos, mais concretamente em *Chironomus riparius*, pertencentes à família dos Quironomídeos. Este composto demonstrou uma baixa toxicidade aguda para os organismos aquáticos. No entanto, os ensaios realizados pelo autor demonstraram efeitos crônicos significativos e específicos nos organismos quando expostos a sedimentos contaminados. Os efeitos verificados foram o bloqueio da fase de pupa (fase de desenvolvimento), bem como a emergência nos *Chironomus riparius* com valores de EC_{10} de 70 a 210 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso seco.

3.1.1.2 Remoção da carbamazepina nas ETAR

Muitos estudos têm sido realizados com o intuito de avaliar o comportamento dos compostos farmacêuticos nas ETAR. As eficiências de remoção da carbamazepina obtidas por diversos autores encontram-se sumariadas Figura 3.3.

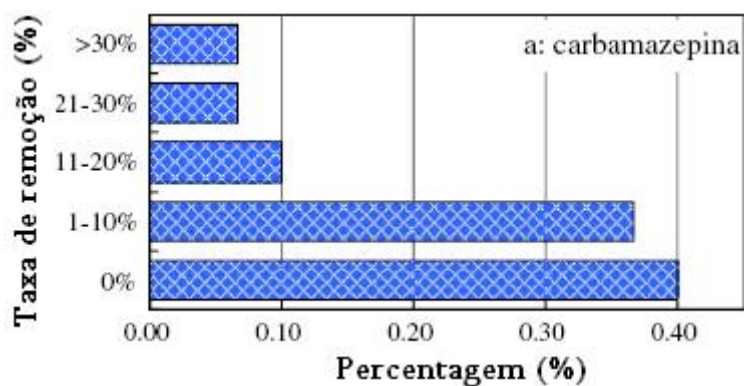


Figura 3.3 – Eficiência de remoção da carbamazepina nas ETAR (Zhang *et al.*, 2008)

Os estudos que conduziram aos dados presentes na Figura 3.3 englobaram ensaios à escala laboratorial e real de sistemas convencionais de lamas activadas, reactores de membrana à escala laboratorial e piloto, e SBRs (*Sequencing batch reactors*). Com isto chegou-se à conclusão de que a carbamazepina é um composto persistente e que as eficiências de remoção das ETAR são, na maioria, abaixo dos 10%. Castiglioni *et al.* (2006), contribuíram para esta estatística, tendo obtido taxas de remoção perto de 0%, após tratamento por lamas activadas, o que segundo os autores é

concordante com a literatura existente, dada a elevada resistência da carbamazepina à degradação em ETAR.

A percentagem de remoção mais elevada de carbamazepina foi na ordem dos 53%, verificada por Páxeus (2004), num sistema convencional de tratamento de águas residuais. Este investigador assumiu que o elevado teor de óleos de silicone² talvez tenha melhorado a eficiência de remoção por extrair a carbamazepina juntamente com o óleo de silicone anexado às lamas (Zhang *et al.*, 2008).

Dordio *et al.* (2009) estudaram a remoção de três compostos farmacêuticos – carbamazepina, ácido clofbrico e ibuprofeno - através de leitos de macrófitas, com meio de enchimento constituído por agregados de argila expandida – LECA (MaxitGroup Portugal).

Primeiramente foi testada a capacidade da LECA para remover os compostos farmacêuticos dissolvidos individualmente na água; posteriormente testou-se a sua capacidade de remoção aquando da presença dos três compostos em simultâneo. Com isto os autores concluíram que as eficiências de remoção são ligeiramente inferiores na presença da mistura dos três compostos.

A LECA permitiu uma remoção de 60% a 95% de carbamazepina, para concentrações iniciais entre 1 mg/L a 50 mg/L, verificando-se uma relação linear entre as quantidades absorvidas/adsorvidas e as concentrações iniciais testadas. Os resultados obtidos por Dordio *et al.* (2009) encontram-se na Figura 3.4.

² Óleos de silicone são análogos ao silício de carbono com base em compostos orgânicos e podem formar moléculas relativamente longas e complexas, com base no silício em vez de carbono. (Martín-Gil J, *et al.* 1997))

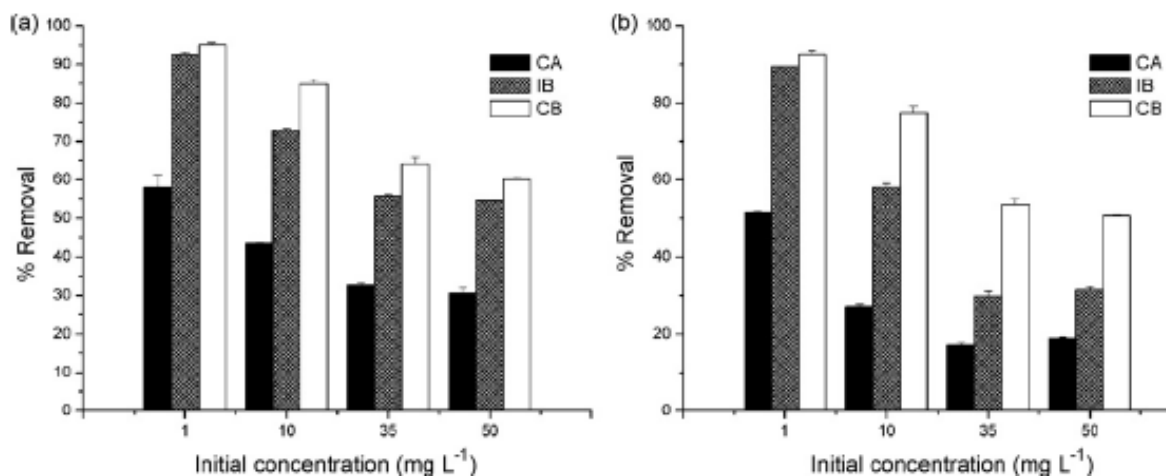


Figura 3.4 – Eficiências de remoção da carbamazepina, ibuprofeno e ácido clofbrico pela LECA, para cada concentração inicial e tempo de contacto de 144 horas. (a) ensaios realizados com cada composto presente individualmente na água e (b) ensaios realizados com a mistura de compostos (Dordio *et al.*, 2009)

O antiepiléptico em estudo, dificilmente se associa às lamas. Segundo Ternes *et al.* (2004), o coeficiente de partição entre a água e as lamas secundárias é de 1:2 L/kg_{SS}, valor este bastante afastado dos 500 L/kg_{SS} requeridos para que se verifique a sorção às lamas. Por conseguinte, a maior parte da carbamazepina permanece associada à fase aquosa.

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

3.2 Anti-inflamatórios

Os **anti-inflamatórios** não esteróides pertencem a um dos mais importantes grupos de compostos farmacêuticos em todo o mundo, com uma produção anual estimada de várias quilotoneladas. Para além disto, alguns destes medicamentos são adquiridos sem receita médica, de modo que o consumo real é certamente ainda maior. Como resultado deste elevado consumo, bem como da elevada farmacocinética destes compostos (meia-vida, excreção urinária e fecal, metabolismo, etc.), os analgésicos e anti-inflamatórios podem atingir concentrações detectáveis no ambiente (Cleuvers, 2003).

No Quadro 3.5 encontram-se os vários grupos de anti-inflamatórios não esteróides, bem como as respectivas características e exemplos.

Quadro 3.5 – Grupos de anti-inflamatórios não esteróides, respectivas características e exemplos (INFARMED, 2009)

Grupo dos Anti-inflamatórios não esteróides	Características	Exemplos (Nome do composto)
Derivados do ácido antranílico	Indicado para dor e inflamação em doenças reumáticas e outras afecções musculoesqueléticas. Dor ligeira a moderada.	Ácido mefenâmico Ácido niflúmico Etofenamato
Derivados do ácido acético		Diclofenac Aceclofenac
Derivados do ácido propiónico		Ibuprofeno Naproxeno Dexibuprofeno
Oxicans		Meloxicam Tenoxicam

O anti-inflamatório diclofenac foi, em 2007, a 7ª substância activa mais vendida em Portugal, com um total de 1 947 175 embalagens. Pelo seu elevado consumo, detecção no meio hídrico e possíveis efeitos sobre os organismos, advindos da exposição a esta substância activa, considerou-se o diclofenac como um importante objecto de avaliação para o presente estudo.

3.2.1 DICLOFENAC

O diclofenac, representado na Figura 3.5, é uma substância pertencente ao grupo de medicamentos anti-inflamatórios não esteróides. É utilizado para reduzir a inflamação e aliviar a dor, funcionando como um analgésico em situações de artrites ou lesões agudas. Após a administração oral, o diclofenac é eliminado sob a forma de glucuronídeos e sulfatos conjugados dos metabolitos. Aproximadamente 65% da dose é excretada através da urina, sendo que menos de 1% do fármaco é excretada sob a forma inalterada (Ferreira e Ferreira, 2006).

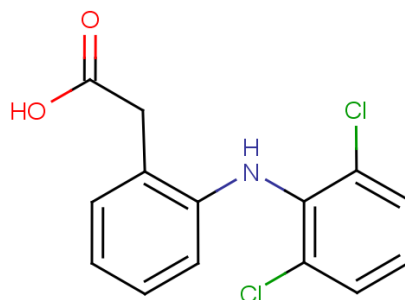


Figura 3.5 – Estrutura química do diclofenac (National Library of Medicine, 2009)

O diclofenac é pouco solúvel em água e praticamente insolúvel em clorofórmio e éter. Porém, é facilmente solúvel em metanol e em álcool. Apresenta um aspecto de pó cristalino, branco ou levemente amarelado. (Ferreira e Ferreira, 2006). As suas características físico-químicas encontram-se no Quadro 3.6.

Quadro 3.6 – Características físico-químicas do diclofenac

Características organolépticas (Zhang <i>et al.</i> , 2008)	
Cor	branco ou levemente amarelado
Cheiro	odor característico
Sabor	sabor característico
Propriedades Físico-Químicas (National Library of Medicine, 2009)	
Fórmula molecular	C ₁₄ H ₁₁ Cl ₂ NO ₂
Peso molecular	296,16 g/mol
log K _{ow} (octanol-água)	4,51
Solubilidade em água (a 25°C)	2,37 mg/L
Pressão de vapor (a 25°C)	6,14 x 10 ⁻⁸ mm Hg

Estudos realizados nos últimos anos, têm demonstrado a presença de diclofenac em amostras de água superficial, subterrânea e até mesmo em águas para consumo, isto devido ao seu elevado consumo (só em Portugal, no ano de 2007 foram vendidas 1 947 175 embalagens deste medicamento (INFARMED, 2008)) e, porque os sistemas de tratamento actualmente existentes, não permitem a remoção completa deste composto da água.

O anti-inflamatório diclofenac tem sido identificado como um dos mais importantes compostos activos farmacêuticos presentes no meio hídrico. Têm sido detectadas concentrações médias, na

ordem dos $\mu\text{g/L}$, nos afluentes e efluentes de estações de tratamento de águas residuais na Europa, bem como na América do Norte e América do Sul (Letzel *et al.*, 2008).

3.2.1.1 Efeitos Ecotoxicológicos

Muitos estudos têm sido realizados para a avaliação da toxicidade do diclofenac no ambiente. Ferrari *et al.*, (2003), para além de estudarem os efeitos ecotoxicológicos da carbamazepina, estudou o anti-inflamatório diclofenac. Os resultados a que chegaram encontram-se no Quadro 3.7, demonstrando que a perigosidade do diclofenac perante os organismos testados varia entre “Perigoso para organismos aquáticos” e “ sem classificação”, de acordo com os valores apresentados no Quadro 2.2.

Quadro 3.7 – Valores experimentais de NOEC, LOEC e EC₅₀ obtidos com bactérias, rotíferos, cladóceros e peixes submetidos a diclofenac. (Adaptado de Ferrari *et al.*, 2002)

DICLOFENAC		
Toxicidade Aguda		$\mu\text{g/L}$
<i>V. fischeri</i> 30 min	EC ₅₀	114 554
<i>D. magna</i> 48h	EC ₅₀	22 430
<i>C. dubia</i> 48 h	EC ₅₀	22 704
Toxicidade Crónica		$\mu\text{g/L}$
<i>P. subcapitata</i> 96h	NOEC	10 000
	LOEC	20 000
<i>B. calyciflorus</i> 48h	NOEC	12 500
	LOEC	25 000
<i>C. dúbia</i> 7 dias	NOEC	1 000
	LOEC	2 000
<i>D. rerio</i> (ELS) 10 dias	NOEC	4 000
	LOEC	8 000

NOEC – No Observed Effect Concentration;
LOEC – Lowest Observed Effect Concentration

Investigações de Dietrich e Prietz (1999), têm revelado, segundo Schwaiger *et al.* (2004), a letalidade e teratogenicidade do anti-inflamatório diclofenac em embriões de zebrafish, após uma exposição de 96h. A concentração letal (LC₅₀ – *lethal concentration* 50) determinada foi de $480 \pm 50 \mu\text{g/L}$ e, com uma concentração de $90 \pm 20 \mu\text{g/L}$ foram observados efeitos em metade dos organismos analisados.

O estudo levado a cabo por Schwaiger *et al.* em 2004, revelou que a exposição de trutas arco-íris (*Oncorhynchus mykiss*), durante quatro semanas, a concentrações ambientalmente relevantes de diclofenac, conduziu a alterações histopatológicas nos rins e guelras. Estas lesões renais e alterações nas guelras foram verificadas para concentrações de 5 µg/L. Como consequência, foi estabelecido o NOEC a 1 µg/L baseado nas lesões histopatológicas. Contudo, de acordo com Triebkorn *et al.* (2004), a um nível ultra-estrutural, o diclofenac induz reacções celulares, activando o metabolismo hepático das trutas, após a exposição a 1 µg/L. Com concentrações de 20 µg/L poderão observar-se alterações degenerativas adicionais das células epiteliais respiratórias. Assume-se que as alterações nas guelras podem interferir com as funções respiratórias normais e, para além das lesões renais, estas alterações poderão conduzir a um dano geral preocupante na saúde dos peixes (Schwaiger *et al.*, 2004).

Hong *et al.*, analisou em 2007, os efeitos do diclofenac sobre *Oryzias latipes* (Medaka japonês). Segundo o autor, o diclofenac induz significativamente três genes biomarcadores, tendo a possibilidade de causar alguma toxicidade celular aguda e efeitos apoptóticos ou carcinogénicos nos tecidos desta espécie de peixe. Além disso, também se verificou uma elevada indução do gene da vitelogenina (proteína específica do vitelo dos óocitos sintetizada apenas pelas fêmeas), sugerindo o efeito adverso do diclofenac sobre o sistema endócrino das fêmeas. Os resultados deste estudo sugerem ainda que, mesmo com concentrações na ordem de 1 µg/L, podem levar à notável indução do biomarcador (vitelogenina).

Na Quadro 3.8 encontram-se os dados obtidos em diversos estudos para a avaliação da toxicidade do diclofenac sobre organismos aquáticos. As concentrações efectivas, agudas e crónicas, foram testadas para diversos *endpoints*, em gamas entre 1 µg/L a 80 mg/L.

**Quadro 3.8 – Dados toxicológicos do diclofenac sobre os organismos aquáticos
(Adaptado de Haap et al., 2008).**

Species	Expose duration	Endpoint	Effect concentration
<i>Vibrio fischeri</i>	10min	Luminiscence	EC50 13,5 mg/L
	30min	Luminiscence	EC50 11,4 mg/L
	8weeks	Biomass, thickness, community structure	10 µg/L and 100 µg/L
<i>Synechococcus leopoldensis</i>	96h	Growth	EC50 14,5 mg/L; NOEC 10 mg/L
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	96h	Growth	EC50 71,9 mg/L
<i>Cyclotella meneghiniana</i>	96h	Growth	EC50 19,1 mg/L; NOEC 10 mg/L
<i>Lemna minor</i>	7d	Growth	EC50 7,5 mg/L
<i>Daphnia magna</i>	48h	Reproduction	NOEC 12,5 mg/L
	48h	Mortality	EC50 22,4 mg/L
	48h	Mortality	EC50 39,9 und 44,7 mg/L
	24h	Mortality	EC50 56 mg/L
	24h	Mortality	EC50 74,27 mg/L
	48h	Mortality	EC50 68mg/L
	21h	Reproduction	NOEC 200 µg/L; LOEC 1 mg/L
	48h	Mortality	EC50 80,1 mg/L
	48h	Hsp70-level	NOEC 30 mg/L; LOEC 40 mg/L
	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	48h	Mortality
7d		Reproduction	NOEC 1 mg/L
<i>Danio rerio Embryo</i>	96h	Hatching time	NOEC 500 µg/L; LOEC 1 mg/L
	96h	Hsp70	LOEC 2 mg/L
	10d	Mortality, Hatching	NOEC 4 mg/L; LOEC 8 mg/L
<i>Danio rerio</i>	96h	Mortality / teratogenicity	480 ± 50 µg/L / EC50 90 ± 20 µg/L
	96h	Mortality	EC50 214 mg/L
<i>Salmo trutta Embryo</i>	90d	Hatching time/ Hsp70	NOEC 1 mg/L; LOEC 2 mg/L / NOEC 2mg/L
	2months	Mortality, Hatching, development, teratogenicity	NOEC 500 µg/L
<i>Oncorhynchus mykiss</i>	28d	Hsp70 in liver, Kidney	NOEC 500 µg/L
	28d	Histopathology	NOEC 1 µg/L; LOEC 5 µg/L
	28d	Ultra Structure, liver glycogen, kidney protein	NOEC <1 µg/L; LOEC 1 µg/L

3.2.1.2 Remoção do diclofenac nas ETAR

Monitorizações realizadas a longo termo, em amostras de água residual e superficial, provenientes de Berlim, identificaram o diclofenac como um dos compostos activos farmacêuticos mais importantes. As concentrações médias detectadas à entrada das ETAR foram de 3,02 µg/L, e de 2,51 µg/L à saída, indicando isto a baixa remoção de diclofenac de 17%. (Heberer, 2002).

No Quadro 3.9 encontram-se compilados os resultados obtidos por diversos autores, relativamente à remoção de diclofenac em diversas ETAR. Os resultados obtidos provêm de diferentes sistemas de tratamento, de amostras recolhidas em diferentes estações do ano e em diferentes países.

Quadro 3.9 – Concentrações afluentes e efluentes e eficiências de remoção de diclofenac nas ETAR

Composto	Concentração afluente (µg/L)	Concentração efluente (µg/L)	Sistema de tratamento	Remoção máxima (%)	Referência
DICLOFENAC	2,8	1,9	Bioreactor de membrana	23±30	Quintana et al. (2005)
	0,47–1,9	0,4–1,9	Lamas activadas + tratamento químico com FeCl ₃	0,0	Tauxe-Wuersch et al. (2005)
	0,35 ± 0,1	0,17–0,35	Tratamento químico para remoção de fósforo + lamas activadas	9–60	Lindqvist et al. (2005)
	1,0	0,3	Leito percolador + lamas activadas	71	Roberts and Thomas (2005)

A remoção máxima de diclofenac foi de 71%, como se pode verificar no Quadro 3.9. Contudo, ensaios levados a cabo por Hartmann *et al.*, em 2008, demonstraram uma remoção de 85% em 30 minutos, tendo como base processos avançados de oxidação. Perez-Estrada *et al.* conseguiu, em 2005, a remoção completa de diclofenac em 100 minutos, utilizando também um processo avançado de oxidação – *Foto-Fenton*. Este processo consiste na geração de radicais hidroxilo a partir da reacção de sais de ferro e peróxido de hidrogénio, catalisado por radiação na faixa do UV e visível. Estes radicais têm alto poder oxidante e não selectivos, sendo capazes de degradar uma

grande variedade de compostos orgânicos, podendo levar até a completa mineralização (Cunha et al., 2007). Existe assim uma grande variabilidade de eficiências de remoção do diclofenac, como se verifica na Figura 3.6.

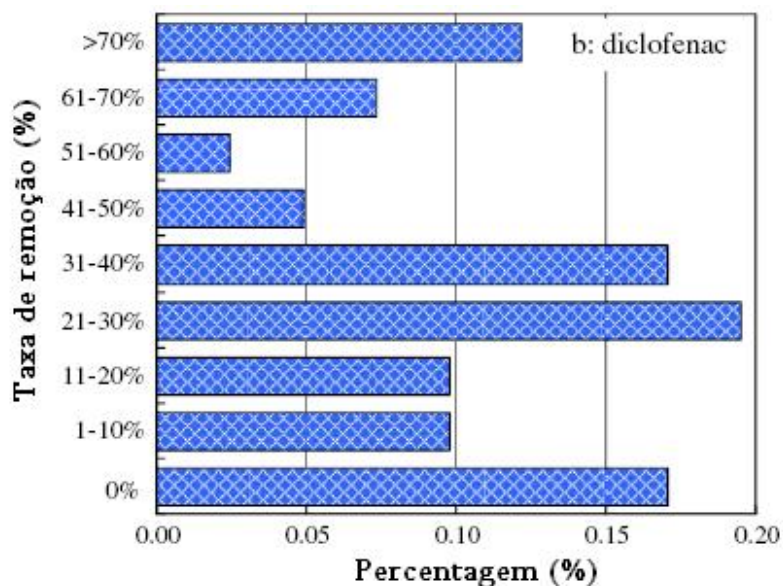


Figura 3.6 – Eficiência de remoção do diclofenac nas ETAR. (Zhang et al., 2008)

As eficiências de remoção de diclofenac nas ETAR variam entre 0% e 80%, mas a maioria remove apenas entre 21 e os 40% (Zhang et al., 2008). As investigações realizadas por Kimura et al. (2007) revelaram uma eficiência de remoção de 80%, após tratamento com bioreactor de membrana com tempos de retenção de lamas elevados (65 dias), carga hidráulica de 0,6 m³/m². d e tempo de retenção hidráulico de 6,7 horas. A filtração foi realizada intermitentemente, com 12 minutos de filtração e 3 minutos de pausa, ao contrário do arejamento que foi realizado continuamente a uma taxa de 3,5 m³/h.

Zwiener e Frimmel conduziram em 2003 um teste de biodegradabilidade do diclofenac. Na estação piloto de tratamento de águas residuais utilizada, o anti-inflamatório em estudo com concentração inicial de 10 µg/L não foi eliminado, tendo-se removido apenas 1 – 4% da sua concentração inicial após 55h de tratamento. Resultados semelhantes foram obtidos num tratamento de 48h com biofilme aeróbio; contudo, a degradação do diclofenac foi superior no tratamento com biofilme anóxico (34 - 38%). A relação entre um meio anóxico e aeróbio poderá influenciar a remoção de diclofenac, podendo se explicada com base nisto a variedade de eficiências de remoção verificadas. Outro factor de influência poderão ser as condições ácidas do meio.

3.3 Cardiovasculares

Dentro do grupo farmacoterapêutico dos medicamentos para o aparelho cardiovascular destacam-se os sete subgrupos presentes no Quadro 3.10.

Quadro 3.10 – Subgrupos farmacoterapêuticos de medicamentos para o aparelho cardiovascular e respectivas funções (Adaptado de INFARMED, 2009)

Grupo farmacoterapêutico	Subgrupo farmacoterapêutico	Função	Exemplo
Aparelho cardiovascular	Cardiotônicos	Substâncias com efeito inotrópico positivo, tais como as aminas simpaticomiméticas e os digitálicos.	opamina, dobutamina
	Antiarrítmicos	Tratamento de arritmias	adenosina, lidocaína
	Simpaticomiméticos	Substâncias com interesse no tratamento do choque e da hipotensão arterial sintomática.	atlefrina, midodrina
	Anti-hipertensores	Substâncias utilizadas na prevenção da elevada morbidade e mortalidade associadas a insuficiência cardíaca, AVCs, nefroangioesclerose.	Rilmenidin, clonidina
	Vasodilatadores	Para além do seu interesse como anti-hipertensores, alguns destes fármacos têm dado provas de eficácia no tratamento da insuficiência cardíaca; outros têm sido utilizados como antianginosos (ex: bloqueadores da entrada do cálcio).	ivabradina
	Venotrópicos	Substâncias utilizadas no tratamento da insuficiência venosa. Na maioria são quimicamente flavonóides ou substâncias aparentadas.	diosmina, oxerrutinas
	Antidislipídico	Tratamento das dislipidémias (presença de níveis elevados ou anormais de lípidos e/ou lipoproteínas no sangue) e em particular da hipercolesterolemia	estatinas, fibratos

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

De acordo com a Estatística do Medicamento 2007 do INFARMED (2008), de entre os 19 grupos farmacoterapêuticos existentes, o grupo dos medicamentos para o aparelho cardiovascular representou 24,7% do total de embalagens vendidas em 2007.

Segundo Sanderson *et al.*, (2004), previu-se numa análise (Q)SAR recente que, este grupo farmacoterapêutico seja o mais perigoso de todos os compostos farmacêuticos.

O ácido clofíbrico é, tal como a carbamazepina e o diclofenac, um composto bastante consumido e, frequentemente detectado em efluentes de ETAR por todo o mundo (Tauxe-Wuersch *et al.*, 2005); por este facto e, dado existirem fortes indícios acerca de efeitos ecotoxicológicos causados por este antilipidémico, considerou-se este composto como um importante objecto de avaliação para o presente estudo.

3.3.1 ÁCIDO CLOFÍBRICO

O ácido clofíbrico, representado na Figura 3.7, é a substância activa dos reguladores de ácidos gordos e colesterol – clofibrato, etofibrato e etofilinclofibrato. (Stumpf *et al.*, 1999). Estas substâncias, denominadas de antilipidémicos, actuam de modo a reduzir a elevada quantidade de lípidos, reduzindo a fracção de lipoproteína, bastante rica em triglicéridos. Contudo, o seu mecanismo de acção não está definitivamente estabelecido (Emblidge e DeLorenzo, 2006).

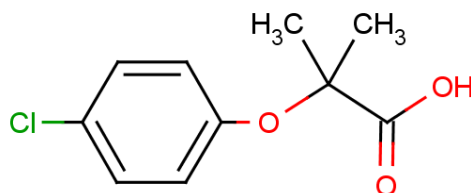


Figura 3.7 – Estrutura química do ácido clofíbrico (National Library of Medicine, 2009)

Segundo Buser *et al.* (1998), o ácido clofíbrico (ácido 2-[4-clorofenoxi]-2-metilpropiónico) é também classificado como um pesticida.

O clofibrato é bastante sensível à luz e à oxidação, daí ser facilmente hidrolisado em ácido clofíbrico. Este metabolito é resistente à degradação e é de natureza polar, tendo uma persistência estimada no ambiente de 21 anos. (Winkler *et al.*, 2001; Zuccato *et al.*, 2000).

As características físico-químicas do ácido clofíbrico encontram-se no Quadro 3.11.

Quadro 3.11 – Características físico-químicas do ácido clofíbrico (National Library of Medicine, 2009)

Características organolépticas	
Cor	n.d.
Cheiro	n.d.
Sabor	n.d.
Propriedades Físico-Químicas	
Fórmula molecular	$C_{10}H_{11}ClO_3$
Peso molecular	214,66
log K_{ow} (octanol-água)	2,57
Solubilidade em água (a 25°C)	583mg/L
Pressão de vapor (mm Hg)	$1,13 \times 10^{-4}$
n.d. – não definido	

Segundo Winkler *et al.*, (2000), o ácido clofíbrico é excretado do organismo sob a forma de glucuronídeos (>90%) e sob a forma inalterada (6%). Este metabolito tem sido detectado em afluentes de estações de tratamento de água residual a níveis bastantes elevados, sendo removido apenas 50%, durante a passagem pelas ETAR. Por conseguinte, é um dos maiores contaminantes farmacêuticos presentes nos efluentes de ETAR, sendo detectado em águas superficiais e subterrâneas (Ternes, 1998).

3.3.1.1 Efeitos Ecotoxicológicos

De acordo com Hignite e Azarnoff (1977), citado por Runnalls *et al.* em 2007, o ácido clofíbrico foi a primeira substância receita encontrada no ambiente; foi detectada, na gama dos 0,8 – 2 µg/L, em águas residuais tratadas nos Estados Unidos da América em 1976. Este antilipidémico tem sido frequentemente detectado em efluentes de ETAR por todo o mundo, em concentrações variáveis entre 0,07 e 0,27 µg/L. (Tauxe-Wuersch *et al.*, 2005)

Ferrari *et al.*, (2003), para além de estudar os efeitos ecotoxicológicos da carbamazepina e do diclofenac, estudou o antilipidémico ácido clofíbrico. Os resultados a que chegou encontram-se no Quadro 3.12.

Quadro 3.12 – Valores experimentais de NOEC, LOEC e EC₅₀ obtidos com bactérias, rotíferos, cladóceros e peixes submetidos a ácido clofíbrico. (Adaptado de Ferrari et al. (2002)

ÁCIDO CLOFÍBRICO		
Toxicidade Aguda		µg/L
<i>V. fischeri</i> 30 min	EC ₅₀	91 827
<i>D. magna</i> 48h	EC ₅₀	>200 000
<i>C. dubia</i> 48 h	EC ₅₀	>200 000
Toxicidade Crónica		µg/L
<i>P. subcapitata</i> 96h	NOEC	75 000
	LOEC	150 000
<i>B. calyciflorus</i> 48h	NOEC	246
	LOEC	740
<i>C. dubia</i> 7 dias	NOEC	640
	LOEC	2 560
<i>D. rerio</i> (ELS) 10 dias	NOEC	70 000
	LOEC	140 000

NOEC – no observed effect concentration;
LOEC – lowest observed effect concentration

De acordo com o presente no Quadro 2.2, a perigosidade do ácido clofíbrico perante os organismos testados varia entre “Perigoso para organismos aquáticos” e “sem classificação”.

Henschel et al. (1997), geraram a informação mais relevante no que respeita à ecotoxicologia do ácido clofíbrico, na literatura científica não confidencial (Quadro 3.13). Utilizando quatro testes de toxicidade aguda em bactérias, ciliados, dafnídeos e embriões de peixes, um teste de toxicidade crónica em algas, e um teste *in vitro* em células de peixe, estes autores demonstraram que a toxicidade não é inferior a 14 mg/L.

Quadro 3.13 – Efeitos ecotoxicológicos do ácido clofíbrico (Adaptado de Henschel et al., 1997)

Toxicidade	Teste	Espécie	Tempo de exposição	Avaliação do endpoint	EC ₅₀ (µg/L)
Aguda	Bactérias	<i>V. fischeri</i>	30 min	luminescência	100 000
	Ciliados (protozoários)	<i>T. pyriformis</i>	48 h	crescimento	175 000
	Dafnídeos (crustáceos)	<i>D. magna</i>	48 h	mobilidade	106 000
Crónica	Embriões de peixe	<i>D. rerio</i>	48 h	mobilidade	86 000
	Algas	<i>P. subcapitata</i>	96 h	crescimento	89 000
<i>In vitro</i>	Células de peixe	Células de BF-2	48 h	citotoxicidade/ proliferação	14 000

Comparando com os resultados obtidos por Ferrari *et al.*, (2003), observa-se que as bactérias se encontram na mesma ordem de sensibilidade, e que as algas, dafnídeos e embriões de peixe demonstraram ser menos sensíveis.

Os testes de toxicidade crónica, realizados por Ferrari *et al.*, (2003), em rotíferos pareceram mais sensíveis que todos os outros testes, com um valor de NOEC de 0,25 mg/L, sugerindo que os organismos *nontarget* podem ser afectados pelo ácido clofíbrico.

Flaherty e Dodson estudaram em 2005, os efeitos de alguns compostos farmacêuticos na sobrevivência, crescimento e reprodução da *Daphnia magna*. Chegaram à conclusão de que a mistura de ácido clofíbrico (100 µg/L) com fluoxetina (36 µg/L) causa malformações e a mortalidade na *Daphnia magna*. Em média, 62,5% destes crustáceos expostos a esta mistura de fármacos, morreram após 6 dias de exposição. A exposição aguda a 36 µg/L de fluoxetina e 10 µg/L de ácido clofíbrico resultaram no aparecimento de anormalidades morfológicas em cerca de 19% das *Daphnia magna*. Por outro lado, não se verificaram quaisquer efeitos aparentes quando foram testados os mesmos fármacos individualmente.

3.3.1.2 Remoção de ácido clofíbrico em ETAR

No estudo levado a cabo por Salgado *et al.*, em 2007 procurou-se quantificar os compostos farmacêuticos existentes nas águas e lamas de seis estações de tratamento de águas residuais da zona da Grande Lisboa. Neste estudo detectou-se a presença de ácido clofíbrico tanto nos afluentes, como efluentes de todas as ETAR analisadas. As ETAR em causa estavam providas de diferentes sistemas de tratamento, nomeadamente, quatro processos distintos de lamas activadas e dois sistemas por leitos percoladores. Contudo, nenhum destes sistemas conseguiu uma eficiência de remoção de ácido clofíbrico superior a 29%, sendo este valor bastante reduzido. O ácido clofíbrico foi detectado em concentrações muito elevadas (711 ng/g) nas lamas provenientes das ETAR, sugerindo que a adsorção desempenha um papel importante na sua remoção.

Kimura *et al.* em 2005, realizaram um estudo onde avaliaram a eficiência de remoção de determinados compostos farmacêuticos, comparando bioreactores de membrana com o sistema convencional de lamas activadas. Na Figura 3.8 encontra-se representada a estação piloto utilizada pelos autores neste estudo.

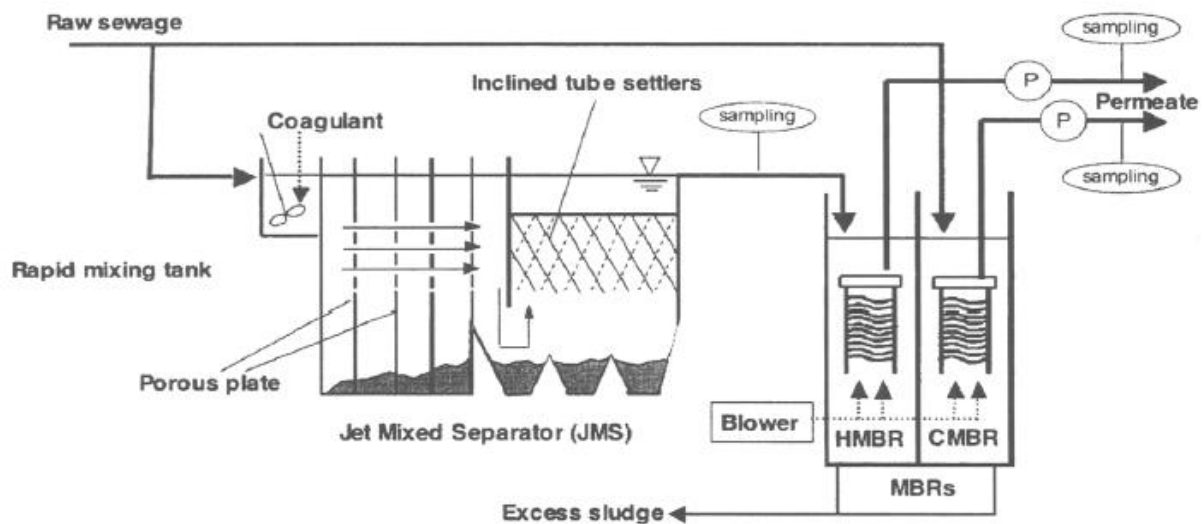
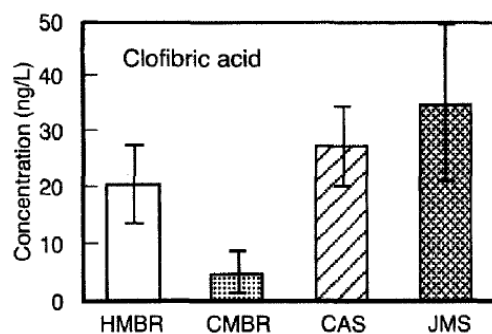


Figura 3.8 – Representação da estação piloto utilizada no estudo (Kimura *et al.*, 2005)

A amostragem foi realizada no efluente do bioreactor de membrana sem pré-tratamento (CMBR – *conventional membrane bioreactor*), bem como no afluente e efluente do bioreactor híbrido de membranas (HMBR – *hybrid membrane bioreactor*), após a passagem pela coagulação e pelo *jet mixed separator* (JMS) (que consiste num tipo de floculação em que a água residual atravessa os poros das placas introduzidas perpendicularmente ao caudal, criando um jacto que proporciona a mistura da água).

No que respeita ao ácido clofibrico, tanto o HMBR como o sistema convencional de lamas activadas (CAS – *conventional activated sludge*), não demonstraram uma remoção significativa de ácido clofibrico. Por outro lado, o CMBR ao contrário do expectável, exibiu uma boa performance tendo-se obtido menores concentrações de ácido clofibrico no efluente de CMBR, tal como se verifica na Figura 3.9. Os autores justificam este facto como sendo um possível resultado da diferença de pH, sendo este inferior nos HMBR. Esta diferença de pH poderá alterar a comunidade microbiológica no reactor, resultando na indução de diferentes enzimas.



HMBR – *hybrid membrane bioreactor*; CMBR – *conventional membrane bioreactor*; CAS – *conventional activated sludge*; JMS – *jet mixed separator*

Figura 3.9 – Concentração de ácido clofibrico obtidas nos processos analisados (Kimura *et al.*, 2005)

De forma a avaliar a capacidade da *Typha spp.* na remoção de ácido clofíbrico de água contaminada, Dordio *et al.* conduziram, em 2009, um ensaio onde testaram o crescimento desta monocotiledónea na presença de 20 µg/L de ácido clofíbrico. Chegaram à conclusão que a *Typha spp.* tem capacidade para remover 80% do ácido clofíbrico, após 21 dias de exposição a 20 µg/L, com mais de 50% removido entre as primeiras 24-48h. A remoção de ácido clofíbrico conseguiu-se sem quaisquer sintomas visuais óbvios de toxicidade, mesmo quando as plantas foram submetidas a concentrações de magnitude mais elevadas. As taxas de crescimento vegetal relativo, indicaram que as maiores quantidades de ácido clofíbrico estimularam o crescimento das raízes, enquanto os pigmentos fotossintéticos não foram significativamente afectados pelo xenobiótico. No entanto, registou-se um aumento da actividade de enzimas antioxidantes estudadas, catalase, superóxido dismutase, guaiacol peroxidase e ascorbato peroxidase, indicando que o ácido clofíbrico leva uma “explosão” oxidativa nos tecidos da *Typha* (folhas e raízes).

O sistema enzimático antioxidante parece para ser capaz de lidar com concentrações deste antilipídico até 0,5 mg/L mas, para concentrações mais elevadas, a perda da actividade da enzima podem constituir um sinal precoce de toxicidade.

Estes resultados demonstraram o potencial da *Typha spp.* para remover o ácido clofíbrico de águas contaminadas. Adicionalmente, o comportamento deste composto serve como modelo para outros fármacos e outros xenobióticos orgânicos com propriedades químicas idênticas, sugerindo assim o uso potencial de leitos de macrófitas de fluxo sub-superficial, plantada com *Typha spp.*, para a remoção destes compostos das águas residuais.

4 Discussão e Conclusões

Os compostos farmacêuticos constituem um vasto grupo de compostos medicinais extensivamente utilizados na medicina humana e veterinária, constituindo uma classe de contaminantes ambientais de crescente preocupação. Só em Portugal foram vendidas 251 116 678 embalagens de medicamentos em 2008 (Observatório do Medicamento e Produtos de Saúde, 2009), o que cruzado com a população residente no mesmo ano, equivale a cerca de duas embalagens *per capita* por mês.

Uma grande fracção destes compostos é excretada nas fezes e na urina, sob a forma inalterada ou sob a forma de metabolitos, sendo por vezes sujeitos a eliminações inadequadas (como é o caso das instalações sanitárias), ou sendo directamente lançados no meio hídrico sem qualquer tratamento. Aliado a estes factos, encontra-se a incapacidade dos actuais sistemas de tratamento de águas residuais para remover estes compostos por completo das águas, bem como a sua elevada persistência no meio.

Assim sendo, a maioria dos organismos aquáticos estão constantemente expostos a uma variedade de compostos farmacêuticos, levantando-se o problema associado aos seus efeitos sinérgicos. Por este motivo, existe actualmente uma preocupação crescente no que respeita à presença destes compostos no meio hídrico, sendo pertinente a existência de um sistema de tratamento suficientemente eficaz na sua remoção das águas.

Já foram demonstrados por diversos autores os efeitos causados pela presença de fármacos no meio hídrico. Exemplo disso foram as investigações de Dietrich e Prietz (1999), que revelaram, segundo Schwaiger *et al.* (2004), a letalidade e teratogenicidade do anti-inflamatório diclofenac em embriões de zebrafish, após uma exposição de 96h. Um outro estudo realizado por Flaherty e Dodson (2005) demonstrou que a mistura de fluoxetina (36 µg/L) com ácido clofíbrico (100 µg/L) causou a morte na *Daphnia magna*, não tendo o ácido clofíbrico por si só demonstrado qualquer efeito sobre este organismo, evidenciando assim o efeito sinérgico tóxico dos compostos farmacêuticos.

A incapacidade dos sistemas de tratamento de águas para remover estes compostos na sua totalidade, conduz a um aumento das preocupações em torno da possibilidade de efeitos adversos nos humanos, pela exposição indirecta a estes compostos através da água para consumo. De facto, um estudo realizado por Guerrero-Preston e Brandt-Rauf (2008), demonstrou que a mistura de compostos farmacêuticos detectada no meio hídrico, mesmo em baixas

concentrações (ng/L), inibiu o crescimento *in vitro* de células embrionárias de rim humano, sugerindo que a mistura de resíduos farmacêuticos, mesmo a concentrações vestigiais, pode inibir a proliferação de células humanas afectando a sua fisiologia e morfologia.

Nos últimos anos, um dos principais investimentos alvo da química ambiental tem sido a detecção, a determinação e o estudo do destino dos compostos farmacêuticos nos diferentes compartimentos do Ambiente, nomeadamente no ecossistema aquático (Dbska *et al.*, 2004). Contudo, a informação disponível acerca do efeito destes compostos no meio receptor, é ainda muito limitada.

Apesar dos recentes avanços registados no tratamento de águas residuais, diversos estudos demonstraram que a remoção de fármacos ainda é muito deficiente, permitindo em alguns casos, apenas uma alteração das características dos compostos, não evitando a sua posterior descarga no meio hídrico, conduzindo a uma contaminação ambiental. Os compostos farmacêuticos vão então estar mais ou menos presentes nas águas superficiais dependendo do tipo de tratamento instalado nas ETAR e da sua remoção. Esta remoção é por sua vez dependente de diversos factores, como a estrutura química e o coeficiente de partição octanol-água (K_{ow}) de cada composto farmacêutico, a temperatura, o tempo de retenção de lamas, entre outros.

Os compostos abordados no presente estudo foram seleccionados pela perigosidade que representam, já discutida em vários estudos realizados, sendo conhecido o seu consumo em Portugal e dado haverem dados relativos (prescrições, quantidades do composto por medicamento). Além disto, a escolha foi baseada na literatura acerca das propriedades dos compostos, que determinam a sua biodisponibilidade, bioacumulação, degradação no meio, entre outros processos.

Diversos autores demonstraram a toxicidade crónica e aguda dos compostos farmacêuticos analisados (carbamazepina, diclofenac e ácido clofíbrico), reforçando o facto de ser pertinente a existência de um sistema de tratamento suficientemente eficaz na sua remoção das águas e águas residuais.

No Quadro 4.1 encontram-se compilados diversos dados relativos a eficiências de remoção em ETAR da carbamazepina, diclofenac e ácido clofíbrico consoante os diferentes sistemas de tratamento.

Quadro 4.1 – Eficiências máximas de remoção dos diferentes sistemas de tratamento, relativamente aos três compostos farmacêuticos estudados

Composto farmacêutico	Sistema de tratamento	Remoção máxima (%)	Referência
CARBAMAZEPINA	Lamas activadas	20	Clara <i>et al.</i> (2004)
	Ozonização	100	Klavarioti <i>et al.</i> (2009)
	Processo avançado de oxidação (H ₂ O ₂ /UV)	100	Ikehata <i>et al.</i> (2006)
	Bioreactor de membrana	< 10	Radjenovic <i>et al.</i> (2007)
	Osmose inversa	> 99,4	Snyder <i>et al.</i> (2007)
	Carvão activado em pó	98	Snyder <i>et al.</i> (2007)
	Leitos percoladores	30	Leclercq <i>et al.</i> (2009)
	Leitos de macrófitas	60 - 95	Dordio <i>et al.</i> (2009)
DICLOFENAC	Lamas activadas	50,1	Radjenovic <i>et al.</i> (2007)
	Ozonização	100	Ikehata <i>et al.</i> (2006)
	Processo avançado de oxidação (foto-fenton)	100	Klavarioti <i>et al.</i> (2009)
	Bioreactor de membrana	87	Radjenovic <i>et al.</i> (2007)
	Osmose inversa	> 98,5	Snyder <i>et al.</i> (2007)
	Carvão activado em pó	85	Snyder <i>et al.</i> (2007)
	Leitos percoladores	85	Tauxe-Wuersch <i>et al.</i> (2005)
	Leitos de macrófitas	73 - 96	Matamoros <i>et al.</i> (2008)
ÁCIDO CLOFÍBRICO	Lamas activadas	51	Tauxe-Wuersch <i>et al.</i> (2005)
	Ozonização	100	Ikehata <i>et al.</i> (2006)
	Processo avançado de oxidação (TiO ₂ /UV)	100	Klavarioti <i>et al.</i> (2009)
	Bioreactor de membrana	72	Radjenovic <i>et al.</i> (2007)
	Osmose inversa	87	Yangali-Quintanilla <i>et al.</i> (2008)
	Carvão activado granular	71	Kagawa (2006)
	Leitos percoladores	29	Salgado <i>et al.</i> (2007)
	Leitos de macrófitas	80	Dordio <i>et al.</i> (2009)

Pela análise do Quadro 4.1 é perceptível a grande variabilidade de eficiências de remoção obtidas pelos diferentes sistemas de tratamento. As tecnologias que demonstraram maior eficiência na remoção da carbamazepina foram a ozonização, o processo avançado de oxidação - H₂O₂/UV, osmose inversa e o carvão activado em pó, tendo-se alcançado eficiências de remoção superiores a 98%. No caso do diclofenac, à semelhança da carbamazepina, os processos mais eficientes na remoção deste fármaco foram a ozonização, o processo avançado de oxidação – Foto-Fenton, a osmose inversa e o carvão activado em pó, com eficiências de remoção superiores

85%. A ozonização, o processo avançado de oxidação - TiO_2/UV , osmose inversa e os leitos de macrófitas foram os processos que removeram o ácido clofíbrico mais eficientemente.

Tanto a ozonização como os processos avançados de oxidação demonstraram permitir a remoção completa de todos os compostos farmacêuticos analisados; sendo que os processos avançados de oxidação que levaram à remoção completa da carbamazepina, do diclofenac e do ácido clofíbrico foram diferentes, *i.e.*, o processo avançado de oxidação que permitiu a remoção completa da carbamazepina foi o $\text{H}_2\text{O}_2/\text{UV}$, no caso do diclofenac foi o *Foto-Fenton* e o TiO_2/UV permitiu a remoção completa do ácido clofíbrico.

De assinalar o facto de que as eficiências de remoção da carbamazepina, diclofenac e ácido clofíbrico, foram obtidas através do processo de ozonização à escala piloto, sendo de esperar que estas eficiências de remoção, à escala real, sejam inferiores.

De um modo geral, constata-se que a ozonização permitiu a remoção completa dos três compostos farmacêuticos analisados, parecendo ser a tecnologia mais indicada a instalar numa estação de tratamento de águas e de águas residuais. Assim podemos admitir que a ozonização e o carvão activado parecem ser as tecnologias mais indicadas a associar ao sistema de tratamento de águas e de águas residuais.

A título exemplificativo, apresenta-se nas Figura 4.1 e 4.2, algumas sugestões de reabilitação de sistemas de tratamento de águas e águas residuais já instalados.

Uma vez que a degradação parcial dos compostos farmacêuticos pode facilitar a sua biodegradabilidade, sugere-se o processo de ozonização como pré-tratamento das águas residuais, antes do tratamento biológico. No entanto, é de referir que esta opção pode não ser economicamente viável, uma vez que requer dosagens muito elevadas de ozono, dado o teor em matéria orgânica das águas residuais. Nestes casos, torna-se mais viável instalar o processo de ozonização como tratamento terciário, após o tratamento biológico.

No que refere à reabilitação dos sistemas de tratamento de águas, sugere-se a substituição do agente oxidante por ozono, melhorando as etapas seguintes do tratamento, e também a sua utilização após a filtração (pós-ozonização). A pós-ozonização deverá ser seguida de um processo de adsorção, materializado por filtros de carvão activado granular, de forma a maximizar o efeito do ozono.

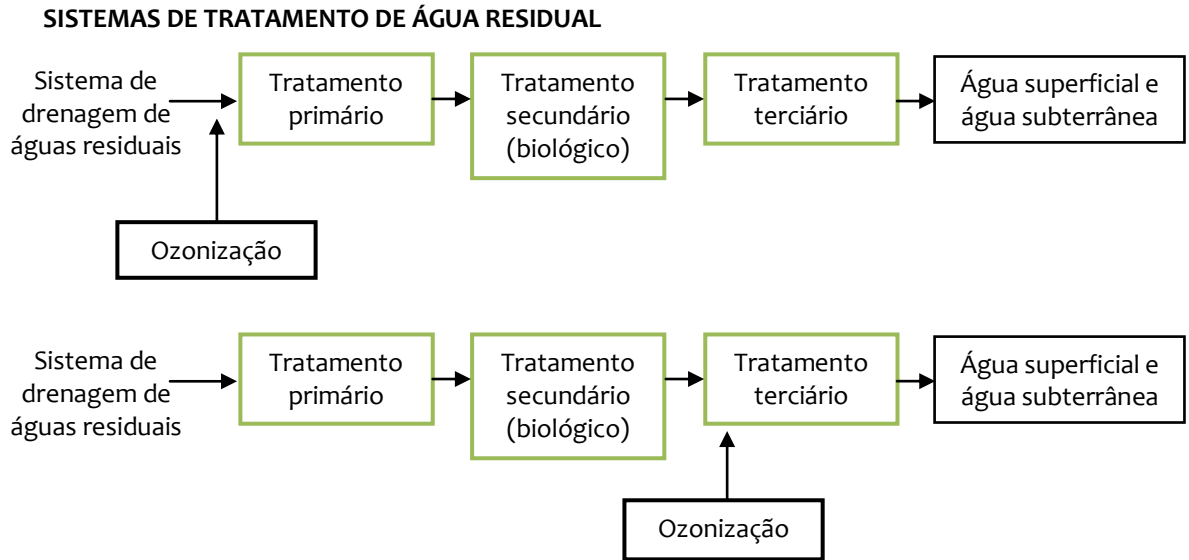


Figura 4.1 – Possíveis pontos de introdução do processo de ozonização num sistema de tratamento de águas residuais

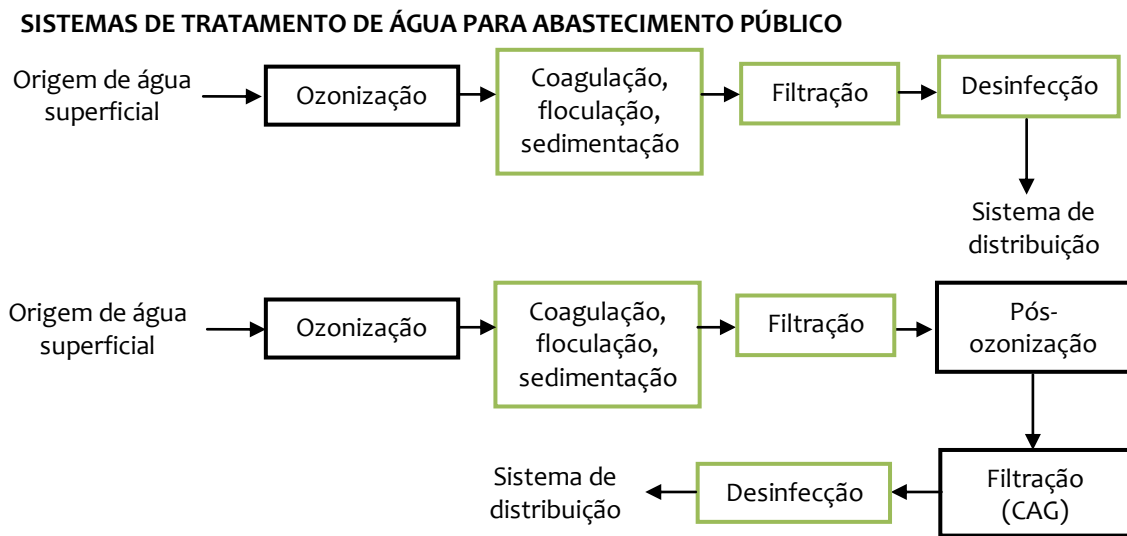


Figura 4.2 – Possíveis pontos de introdução do processo de ozonização num sistema de tratamento de águas para abastecimento público

4.1 Perspectivas de Trabalho Futuro

Na sequência da elaboração desta dissertação, constatou-se a escassa informação relativa aos potenciais efeitos no meio hídrico e na saúde humana, da presença de fármacos persistentes no ambiente e nas águas para consumo.

De maneira a contribuir de uma forma mais abrangente para o objectivo que foi proposto nesta dissertação, sugeria a necessidade de estudar à escala laboratorial, potenciais sequências de operações e processos unitários que permitam a maximização da remoção da carbamazepina, diclofenac e ácido clofbrico; isto de forma a garantir a minimização da sua presença no meio hídrico, contribuindo de forma mais eficaz para a diminuição dos potenciais riscos para o ambiente e para a saúde humana.

5 Bibliografia

ACS - Alto Comissariado da Saúde (2009). *Consumo de medicamentos ansiolíticos, hipnóticos, sedativos e antidepressivos no mercado do SNS, em ambulatório*. Acedido a 14 de Julho de 2009 em: <http://www.acs.min-saude.pt/pns/pt/acessibilidade-ao-medicamento/consumo-de-medicamentos-ansioliticos-hipnoticos-e-sedativos-e-antidepressivos-no-mercado-do-sns-em-ambulatorio/>

ALMEIDA, G. (2008). *Filtração em carvão activado* – Folhas da cadeira de Operações e Processos Unitários, Faculdade de Ciências e Tecnologia – Universidade Nova de Lisboa.

AMARAL, L. (2008). *Parâmetros de dimensionamento de sistemas de lamas activadas* – Folhas da cadeira de Técnicas de Drenagem e Tratamento de Águas Residuais, Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa.

ANDREOZZI, R., MAROTTA, R., PINTO, G., POLLIO, A., (2002). Carbamazepine in water: persistence in the environment, ozonation treatment and preliminary assessment on algal toxicity. *Water Research*. **36**: 2869–2877.

ANDREOZZI, R., CAPRIO, V., INSOLA, A. e MAROTTA, R., (1999). Advanced oxidation processes (AOP) for water purification and recovery, *Catalysis Today*. **53**: 51–59.

APARÍCIO I. e ALBUQUERQUE A., (2007). Avaliação da influência da variação de carga na remoção de matéria orgânica e azoto em leito de macrófitas do tipo SSFH – Laboratório de Saneamento Ambiental, Departamento de Engenharia Civil, Universidade da Beira Interior, Covilhã.

BERCU, P., PARKE, J., FIORI, M. e MEYERHOFF, D. (2008). Human health risk assessments for three neuropharmaceutical compounds in surface waters. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. **50**: 420–427.

BORGES, A., ABRANTES, J., PENHA, J., PARADA, P., TEIXEIRA, M. e PINTO, M., (1999). *Carbamazepine*. Acedido a 26 de Julho de 2009 em: <http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/pim100.htm>

BOYD, R. e FURLONG, E., (2002). Human-health pharmaceuticals compounds in Lake Mead, Nevada and Arizona, and Las Vegas Wash, Nevada, October 2000–August 2001, Open-File Report 02-385, U.S. Geological Survey, Carson City, NV, 18 pp.

BUSER, H-R., MÜLLER, M. e THEOBALD, N., (1998). Occurrence of the pharmaceutical drug clofibric acid and the herbicide mecoprop in various Swiss lakes in the North Sea. *Environmental Science Technology*. **32**: 188–192.

CARBALLA, M., OMIL, F. e LEMA, J., (2005). Removal of cosmetic ingredients and pharmaceuticals in sewage primary treatment. *Water Research*. **39**: 4790-4796.

CARBALLA, M., MANTEROLA, G., LARREA L., TERNES, T., OMIL, F. e LEMA, M. (2007). Influence of ozone pre-treatment on sludge anaerobic digestion: Removal of pharmaceutical and personal care products. *Chemosphere*. **67**: 1444–1452.

CASTIGLIONI, S., BAGNATI, R., FANELLI, R., POMATI, F., CALAMARI, D. e ZUCCATO, E. (2006). Removal of Pharmaceuticals in Sewage Treatment Plants in Italy. *Environmental Science and Technology*. **40**: 357-363.

CIRJA, M., IVASHECHKIN, P., SCHÄFFER, A. e CORVINI, P. (2008). Factors affecting the elimination of organic micropollutants from wastewater in conventional treatment plants (CTP) and membrane bioreactors (MBR). *Environmental Science and Biotechnology*. **7**: 61-68.

CLARA, M, KREUZINGER, N., STRENN, B., GANS, O. e KROISS, H. (2005). The solids retention time – a suitable design parameter to evaluate the capacity of wastewater treatment plants to remove micropollutants. *Water Research*. **39**: 97–106.

CLARA, M., STRENN, B. e KREUZINGER, N. (2004). Carbamazepine as a possible anthropogenic marker in the aquatic environment: investigations on the behaviour of carbamazepine in wastewater treatment and during groundwater infiltration. *Water Research*. **38**: 947–954.

CLEUVERS, M. (2003). Mixture toxicity of the anti-inflammatory drugs diclofenac, ibuprofen, naproxen, and acetylsalicylic acid. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. **34**: 309 - 315.

COMERTON, A., ANDREWS, R., BAGLEY, D. e CHUNYAN, H. (2008). The rejection of endocrine disrupting and pharmaceutically active compounds by NF and RO membranes as a function of compound and water matrix properties. *Journal of Membrane Science*. **313**: 323–335.

CRANE, M., WATTS, C. e BOUCARD, T. (2006) Chronic aquatic environmental risks from exposure to human pharmaceuticals. *Science of the Total Environment*. **367**: 23–41.

CUNHA, G., NETO, A., MEDEIROS, G., SILVA, D., MOTA, A. e CHIAVONE-FILHO, O. (2007). *Uso do processo foto-fenton no tratamento de águas produzidas em campos de petróleo*. 4o PDPETRO, Campinas, SP. Acedido a 3 de Agosto de 2009 em:
http://www.portalabpg.org.br/PDPetro/4/resumos/4PDPETRO_6_2_0443-1.pdf

CUNNINGHAM, V., BINKS, S. e OLSON, M. (2008). Human health risk assessment from the presence of human pharmaceuticals in the aquatic environment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. **53**: 39 – 45.

DBSKA, J., KOT-WASIK, A. e NAMIENIK, J. (2004). Fate and Analysis of Pharmaceutical Residues in the Aquatic Environment, *Critical Reviews in Analytical Chemistry*. **34**: 1,51 – 67.

DENG, A., Markus, H., QING-ZHI, Z., SIEGFRIED, F., MANFRED, S., WOLFGANG, B., REINHARD, N., e DIETMAR, K. (2003). Residue analysis of the pharmaceutical diclofenac in different water types using ELISA and GC-MS, *Environmental science & technology*. **37**: 15, 3422-3429 .

DORDIO, A., DUARTE, C., BARREIROS, M., CARVALHO, A., PINTO, A. e COSTA, C. (2009). Toxicity and removal efficiency of pharmaceutical metabolite clofibrac acid by *Typha spp.* – Potential use for phytoremediation?. *Bioresource Technology*. **100**: 1156–1161.

EMBLIDGE, J. e DeLORENZO, M. (2006). Preliminary risk assessment of the lipid-regulating pharmaceutical clofibrac acid, for three estuarine species. *Environmental Research*. **100**: 216–226.

eMedicineHealth, Pratical Guide to Medicine (2009). *Understanding Antidepressant Medications*. Acedido a 8 de Julho de 2009 em:
http://www.emedicinehealth.com/understanding_antidepressant_medications/page3_em.htm

EMILIO, C., JARDIM, W., LITTER, M. e MANSILLA, H. (2002). EDTA destruction using the solar ferrioxalate advanced oxidation technology (AOT): comparison with solar photo-Fenton treatment. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. **151**: 121–127.

EPA, U.S. Environment Protection Agency (2009). *Handbook of Constructed Wetlands*. Acedido a 21 de Agosto de 2009 em: <http://www.epa.gov/owow/wetlands/pdf/hand.pdf>

EPA, U.S. Environment Protection Agency (2001). *A Citizen's Guide to Activated Carbon Treatment* Acedido a 23 de Agosto de 2009 em:
<http://www.clu-in.org/download/citizens/activatedcarbon.pdf>

FENT, K., WESTON, A. e CAMINADA, D. (2006). Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic toxicology*. **76**: 122–159.

FERRARI, B., PAXÉUS, N., GIUDICE, R., POLIO, A. e GARRIC, J. (2003). Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazepine, clofibrac acid, and diclofenac. *Journal of Ecotoxicology and Environmental Safety*. **55**: 359–370.

FERREIRA, A. e FERREIRA, H., (2006). *Diclofenac - Toxicologia e Análises Toxicológicas*. Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. Acedido a 31 de Julho de 2009 em:
<http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/anoo506/diclofenac/diclofenac.htm>

FILHO, R., BARREIRO, J., VIEIRA, E. e CASS, B. (2007). Fármacos, ETE's e corpos Hídricos. *Revista Ambi-Água*, Taubaté, v. 2, n. 3, p. 54-61.

FLAHERTY, C. e DODSON, S. (2005). Effects of pharmaceuticals on *Daphnia* survival, growth, and reproduction. *Chemosphere* **61**: 200–207.

GOOSSENS, H., FERRECH, M., STICHELE, R. e ELSEVIERS, M. (2005). Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study - ESAC Project Group. *Lancet*. **365**: 579–87.

GOUVINHAS, C., PEREIRA, J. e PEREIRA, L. (2005). *Carbamazepina - Toxicologia e Análises Toxicológicas*, Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. Acedido a 25 de Julho de 2009 em: <http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0506/carbamazepina/index.html>

GUERRERO-PRESTON, R., BRANDT-RAUF, P. (2008). Pharmaceutical residues in the drinking water supply: modeling residue concentrations in surface waters of drugs prescribed in the United States. *Puerto Rico Health Sciences Journal*. **27**: 236-40.

HAAP, T., TRIEBSKORN, R. e KÖHLER, H. (2008). Acute effects of diclofenac and DMSO to *Daphnia magna*: Immobilisation and hsp70-induction. *Chemosphere*. **73**: 353–359.

HAMSCHER, G., SCZESNY, S., HÖPER, H. e NAU, H. (2002). Determination of persistent tetracycline residues in soil fertilized with liquid manure by high-performance liquid chromatography with electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Analytical Chemistry* **74**: 1509–1518.

HARTMANN J., BARTELS, P., MAU, U., WITTER, M., TÜMPLING, W., HOFMANN, J. e NIETZSCHMANN, E. (2008). Degradation of the drug diclofenac in water by sonolysis in presence of catalysts. *Chemosphere*. **70**:453–61.

HEBERER, T. (2002). Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data. *Journal of Toxicology Letters*. **131**: 5 – 17.

HENSCHER, K., WENZEL, A., DIEDRICH, M. E FLIEDNER, A. (1997). Environmental hazard assessment of pharmaceuticals. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. **25**: 220–225.

HONG, H., KIM H., PARK K., LEE S. e GU, M. (2007), Analysis of the effects diclofenac has on Japanese medaka (*Oryzias latipes*) using real-time PCR. *Chemosphere*. **67**: 2115–2121.

INE, Instituto Nacional de Estatística (2009). Acedido a 20 de Abril de 2009 em: www.ine.pt

INFARMED (2005). *Análise da Evolução da Utilização dos Anti – Hipertensores em Portugal Continental entre 1999 e 2003*. Acedido a 9 de Agosto de 2009 em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/INTRODUCAO_DE_FICHEIROS/Estudo-HTA.pdf

INFARMED (2009). *Prontuário terapêutico*. Acedido a 10 de Julho de 2009 em: <http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/PRONTUARIO>

INFARMED (2008). *Estatística do Medicamento 2007*. Acedido a 20 de Abril de 2009 em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/ESTATISTICA_MEDICAMENTO

IKEHATA, K., NAGHASHKAR, N. J. e EL-DIN, M. G., (2006). Degradation of Aqueous Pharmaceuticals by Ozonation and Advanced Oxidation Processes: A Review. *Ozone: Science & Engineering*. **28**: 353 – 414.

JONES, O., VOULVOULIS, N. e LESTER, J. (2002). Aquatic environmental assessment of the top 25 English prescription pharmaceuticals. *Water Research*. **36** 5013–5022.

JONES, O., VOULVOULIS, N. e LESTER, J. (2004). Potential Ecological and Human Health Risks Associated with the Presence of Pharmaceutically Active Compounds in the Aquatic Environment. *Critical Reviews in Toxicology*. **34**: 335 – 350.

JOS, A., REPETTO, G., RIOS, J., HAZEN, M., MOLERO, M., DEL PESO, A., SALGUERO, M., FERNANDEZ-FREIRE, P., PEREZ-MARTIN, J. e CAMEAN, A. (2003). Ecotoxicological evaluation of carbamazepine using six different model systems with eighteen endpoints. *Journal of Toxicology in Vitro*. **17**: 525 – 532.

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

KASPRZYK-HORDERN, B., DINSDALE, R. e GUWY, A.J., (2009). The removal of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs during wastewater treatment and its impact on the quality of receiving waters. *Water Research* **43**: 363–380.

KIMURA, K., HARA, H. e WATANABE, Y. (2007). Elimination of selected acidic pharmaceuticals from municipal wastewater by an activated sludge system and membrane bioreactors. *Environmental Science and Technology*. **41**: 3708–3714.

KIMURA, K., HARA, H. e WATANABE, Y. (2005). Removal of pharmaceutical compounds by submerged membrane bioreactors (MBRs). *Desalination* **178**: 135-140.

KLAVARIOTI, M., MANTZAVINOS D. e KASSINOS, D. (2009). Removal of Residual Pharmaceuticals from aqueous systems by advanced oxidation processes. *Environment International*. **35**:402 – 417.

KÜMMERER, K. (2009). The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use – present knowledge and future challenges. *Journal of Environmental Management*. **90**: 2354–2366.

LAPA, N. (2007). *Quantification of the effect of a chemical in different organisms (a bacterium and a micro-crustacean) – Photobacterium phosphoreum (Microtox test) Daphnia magna*. Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa.

LARSEN, T., LIENERT, J., JOSS, A. e SIEGRIST, H. (2004). How to avoid pharmaceuticals in the aquatic environment. *Journal of Biotechnology*. **113**: 295–304.

LECLERCQ, M., MATHIEU, O., GOMEZ, E., CASELLAS, C., FENET, H. e HILLAIRE-BUYS, D. (2009). Presence and fate of carbamazepine, oxcarbazepine, and seven of their metabolites at wastewater treatment plants. *Archives of environmental contamination and toxicology*. **56**: 408-15.

LETZEL, M., METZNER, G. e LETZEL, T. (2008). Exposure assessment of the pharmaceutical diclofenac based on long-term measurements of the aquatic input. *Environment International* **35**: 363–368.

LINDQVIST, N., TUHKANEN, T. e KRONBERG, L. (2005). Occurrence of acidic pharmaceuticals in raw and treated sewages and in receiving waters. *Water Research*. **39**: 2219–2228.

MARTÍN-GIL, J., MARTÍN-GIL, F., ANDRÉS-SANTOS, A., RAMOS-SÁNCHEZ, M., BARRIO-ARREDONDO, M. e CHEBIB-ABUCHALÁ, N. (1997). Thermal behaviour of medical grade silicone oils. *Journal Analytical Applied Pyrolysis*. **42**: 151–158.

MATAMOROS, V., GARCÍA, J. e BAYONA, J. (2008). Organic micropollutant removal in a full-scale surface flow constructed wetland fed with secondary effluent. *Water research*. **42**: 653 – 660.

MATAMOROS, V., ARIAS, C., BRIX, H. e BAYONA, J. (2007). Removal of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) from urban wastewater in a pilot vertical subsurface-flow constructed wetland and a sand filter. *Environmental Science and Technology*. **41**: 8171–8177.

MEDMAP, (2009). *Antibióticos - Classificação Química* - Universidade Federal Fluminense. Acedido a 7 de Julho de 2009 em:
http://medmap.uff.br/index.php?option=com_content&task=view&id=248

METCALF e EDDY (2003). *Wastewater Engineering: treatment and reuse*. 4ª Edição, McGraw-Hill. New York, EUA, pp. 661-893.

MIÈGE, C., CHOUBERT, J., RIBEIRO, L., EUSÈBE, M. e COQUERY, M. (2009). Fate of pharmaceuticals and personal care products in wastewater treatment plants – Conception of a database and first results. *Environmental Pollution*. **157**: 1721–1726.

MORLEY, N. (2008). Environmental risk and toxicology of human and veterinary waste pharmaceutical exposure to wild aquatic host-parasite relationships. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. **27**: 161 – 175.

MSc Aquatic Ecosystems Management (2007). *Sequencing Batch Reactor plant*. Faculty of Health, Life and Social Sciences.

National Library of Medicine, ChemIDplus Advanced. Acedido a 26 de Julho de 2009 em: <http://www.chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidheavy.jsp>

NAKADA, N, SHINOHARA, H., MURATA, A., KIRI, K., MANAGAKI, S., SATO, N. e TAKADA, H. (2007). Removal of selected pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) and endocrine-disrupting chemicals (EDCs) during sand filtration and ozonation at a municipal sewage treatment plant. *Water Research*. **41**: 4373–4382.

Observatório do Medicamento e dos Produtos de Saúde (2009). Mercado de medicamentos genéricos, Direcção de Economia do Medicamento e Produtos de Saúde.

Observatório do Medicamento e dos Produtos de Saúde (2002). *Evolução do Consumo de Antidepressivos em Portugal Continental de 1995 a 2001: Impacto das Medidas Reguladoras*”.

OETKEN, M., NENTWIG, G., LÖFFLER, D., TERNES, T. e OEHLMANN J. (2005). Effects of Pharmaceuticals on Aquatic Invertebrates. Part I. The Antiepileptic Drug Carbamazepine. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*. **49**: 353–361.

OKUDA, T., YAMASHITA N., TANAKA H., MATSUKAWA H. e TANABE, K. (2009). Development of extraction method of pharmaceuticals and their occurrences found in Japanese wastewater treatment plants. *Environment International* **35**: 815–820.

OLIVEIRA, J. (2009). *Diagnóstico e optimização do tratamento de águas residuais em leitos de macrófitas*. Dissertação de mestrado em Engenharia do Ambiente. Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto. Acedido a 20 de Agosto de 2009 em: <http://repositorio.up.pt/aberto/handle/10216/12593>

PARK, N., VANDERFORD, B., SNYDER, S., SARP, S., KIM, S. e CHO, J., (2009). Effective controls of micropollutants included in wastewater effluent using constructed wetlands under anoxic condition. *Ecological Engineering*. **35**: 418–423.

PEPPIN, S e ELLIOT, J. (2001). Non-equilibrium thermodynamics of concentration polarization. *Advances in Colloid and Interface Science*. **92**: 1 – 72.

PERA-TITUS, M., GARCÍA-MOLINA, V., BAÑOS M., GIMÉNEZA, J. e ESPLUGAS, S. (2004) Degradation of chlorophenols by means of advanced oxidation processes: a general review. *Applied Catalysis B: Environmental* . **47**: 219–256.

PEREZ-ESTRADA, L., MALDONADO, M., GERNJAK, W., AGÜERA A., FERNÁNDEZ-ALBA, A., BALLESTEROS M. e MALATO, S. (2005). Decomposition of diclofenac by solar driven photocatalysis at pilot plant scale. *Catalysis Today*. **101**: 219–26.

POMATI, F., CASTIGLIONI, S., ZUCCATO, E., FANELLI, R., VIGETTI, D., ROSSETTI, C. e CALAMARI, D. (2006). Effects of a complex mixture of therapeutic drugs at environmental levels on human embryonic cells. *Environmental Science and Technology*. **40**: 2442-2447.

QUINN, B., GAGNÉ, F. e BLAISE, C. (2008). An investigation into the acute and chronic toxicity of eleven pharmaceuticals (and their solvents) found in wastewater effluent on the cnidarian, *Hydra attenuate*. *Science of the Total Environment*. **89**: 306 – 314.

QUINTANA, J., WEISS, S. e REEMTSMA, T. (2005). Pathways and metabolites of microbial degradation of selected acidic pharmaceutical and their occurrence in municipal wastewater treated by a membrane bioreactor, *Water Research*. **39**: 2654–2664.

RADJENOVIC, J., PETROVIC, M. e BARCELÓ, D. (2007), Analysis of pharmaceuticals in wastewater and removal using a membrane bioreactor. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. **387**: 1365–1377.

RCP - Royal College of Psychiatrists' Public Education Editorial Board. Series Editor: Dr Philip Timms (2009). Acedido a 7 de Julho de 2009 em:
<http://www.rcpsych.ac.uk/mentalhealthinformation/mentalhealthproblems/depression/antidepressants.aspx>

ROBERTS, P. E THOMAS, K. (2005). The occurrence of selected pharmaceuticals in wastewater effluent and surface waters of the lower Tyne catchment. *Science of the Total Environment*. **356**: 143– 153.

RUNNALLS, T., HALA, D. e SUMPTER, J. (2007). Preliminary studies into the effects of the human pharmaceutical Clofibric acid on sperm parameters in adult Fathead minnow. *Aquatic Toxicology* **84**: 111–118.

SAFARZADEH-AMIRI, A., BOLTON, J. e CATER, S. (1997). Ferrioxalate-mediated photodegradation of organic pollutants in contaminated water. *Water Research*. **31**: 787–798.

SALGADO, R., OEHMEN, A., CARVALHO, G., NORONHA, J., OLIVEIRA, R. e REIS, M. (2007). Occurrence and Fate of Pharmaceutical Active Compounds, Musks and Steroids in Waste Water Treatment Plants in Lisbon, Portugal. Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa; Escola Superior de Tecnologia do Instituto Politécnico de Setúbal. Publicado em Poster.

SANDERSON, H., BRAIN, R., JOHNSON, D., WILSON, C. e SOLOMON, K. (2004). Toxicity classification and evaluation of four pharmaceuticals classes: antibiotics, antineoplastics, cardiovascular, and sex hormones. *Toxicology*. **203**: 27–40.

SANTOS, J., PIZZOLATO, T. e CUNHA, A. (2007). Desenvolvimento de Metodologia Analítica para Quantificação de Fármacos em Meio Aquático por Extracção em Fase Sólida E HPLC. *Revista de Ciências Ambientais*. **1**: 19 a 34.

SARITHA, P., APARNA, C., HIMABINDU, V. e ANJANEYULU, Y. (2007). Comparison of various advanced oxidation processes for the degradation of 4-chloro-2 nitrophenol. *Journal of Hazardous Materials*. **149**: 609–614.

SCHULTZ, M. e FURLONG, E. (2008). Trace Analysis of Antidepressant Pharmaceuticals and Their Select Degradates in Aquatic Matrixes by LC/ESI/MS/MS. *Analytical Chemistry*. **80**: 1756-1762

SCHWAB, B., HAYES, E., FIORI, J., MASTROCCO, F., RODEN, N., CRAGIN, D., MEYERHOFF, R., D'ACO, V. e ANDERSON, P. (2005). Human pharmaceuticals in US surface waters: a human health risk assessment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. **42**: 296–312.

SCHWAIGER, J., FERLING, H., MALLOW, U., WINTERMAYR, H. e NEGELE, R. (2004). Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac Part I: histopathological alterations and bioaccumulation in rainbow trout. *Aquatic Toxicology*. **68**: 141–150.

SEIFRTOVÁ, M., PENA, A., LINO, C. e SOLICH, P. (2008). Determination of fluoroquinolone antibiotics in hospital and municipal wastewaters in Coimbra by liquid chromatography with a monolithic column and fluorescence detection. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. **391**: 799–805.

SIRÉS, I., ARIAS, C., CABOT, L., CENTELLAS, F., GARRIDO, J., RODRÍGUEZ, R. e BRILLAS, E. (2007). Degradation of clofibric acid in acidic aqueous medium by electro-Fenton and photoelectro-Fenton. *Chemosphere*. **66**: 1660–1669.

SNYDER, S., ADHAM, S., REDDING, A., CANNON, F., DeCAROLIS, J., OPPENHEIMER, J., WERT, E. e YOON, Y. (2007). Role of membranes and activated carbon in the removal of endocrine disruptors and pharmaceuticals. *Desalination*. **202**: 156-181.

STACKELBERG, P., FURLONG, E., MEYER, M., ZAUGG, S., HENDERSON, A. e REISSMAN, D. (2004). Persistence of pharmaceutical compounds and other organic wastewater contaminants in a conventional drinking-water-treatment plant. *Science of the Total Environment*. **329**: 99–113.

STUMPF, M., TERNES, T., WILKENA, R., RODRIGUES, S. e BAUMANN, W. (1999), Polar drug residues in sewage and natural waters in the state of Rio de Janeiro, Brazil. *Science of the Total Environment*. **225**: 135–141.

SUGIMOTO, L., (2004). *Do Pantanal, soluções simples para o esgoto* – Jornal da Unicamp, Universidade Estadual de Campinas. Acedido a 21 de Agosto de 2009 em: http://www.unicamp.br/unicamp/unicamp_hoje/ju/maio2003/ju214pg12.html

TAUXE-WUERSCH, A., ALENCASTRO, L., GRANDJEAN, D. e TARRADELLAS, J. (2005). Occurrence of several acidic drugs in sewage treatment plants in Switzerland and risk assessment. *Water Research*. **39**: 1761–1772.

TERNES, T.A. e JOSS, A., (2006). Human pharmaceuticals, hormones and fragrances – the challenge of micropollutants in urban water management. IWA Publishing. Londres, Reino Unido, pp. 287-311.

TERNES, T.A., HERRMANN, N., BONERZ, M., KNACKER, T., SIEGRIST, H. e JOSS, A. (2004). A rapid method to measure the solid–water distribution coefficient (Kd) for pharmaceuticals and musk fragrances in sewage sludge. *Water Research*. **38**: 4075–4084.

TERNES, T., JOSS, A. e SIEGRIST, H. (2004a). Scrutinizing pharmaceuticals and personal care products in wastewater treatment. *Environmental Science Technology*. **38**: 392–399.

TERNES, T.A., (1998). Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. *Water Research*. **32**: 3245-3260.

TRIEBSKORN, R., CASPER, H., HEYDA, A., EIKEMPER, R., KÖHLER, H.-R. e SCHWAIGER, J. (2004). Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac - Part II. Cytological effects in liver, kidney, gills and intestine of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquatic Toxicology*. **68**: 151–166.

UNEP, United Nations Environment Programme (2009). *Newsletter and Technical Publications, International Source Book On Environmentally Sound Technologies for Wastewater and Stormwater Management, Trickling filtration*. Acedido a 15 de Agosto de 2009 em: <http://www.unep.or.jp/ietc/publications/techpublications/techpub-15/2-4/4-2-2.asp>

URASE, T., KAGAWA, C. e KIKUTA, T. (2005). Factors affecting removal of pharmaceutical substances and estrogens in membrane separation bioreactors. *Desalination*. **178**: 107–113.

WEBB, S., TERNES, T., GIBERT, M., OLEJNICZAK, K. (2003). Indirect human exposure to pharmaceuticals via drinking water. *Toxicology Letters*. **142**: 157-167.

WINKLER, M., LAWRENCE, J. e NEU, T. (2001). Selective degradation of ibuprofen and clofibrac acid in two model river biofilm systems. *Water Research*. **35**: 3197–3205.

WISE, R. (2002). Antimicrobial resistance: priorities for action. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. **49**: 585–6.

YANGALI-QUINTANILLA, V., KIM, T., KENNEDY, M. e AMY, G. (2008). Prediction of RO/NF membrane rejections of PhACs and organic compounds: a statistical analysis. *Drinking Water Engineering and Science Discussions*. **1**: 21–44.

ZHANG, Y., GEIßEN, S.-U. e GAL, C. (2008). Carbamazepine and diclofenac: Removal in wastewater treatment plants and occurrence in water bodies. *Chemosphere*. **73**: 1151–1161.

ZWIENER, C. e FRIMMEL, F., (2003). Short-term tests with a pilot sewage plant and biofilm reactors for the biological degradation of the pharmaceutical compounds clofibric acid, ibuprofen, and diclofenac. *Science of the Total Environment*. **309**: 201–211.

ZUCCATO, E., CALAMARI, D., NATANGELO, M. e FANELLI, R. (2000). Presence of therapeutic drugs in the environment. *The Lancet*. **35**: 1789–1790.