



Ana Margarida Matos Gonçalves

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Avaliação do Risco Ambiental de Antidepressivos” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Dra. Paula Maceiras e do Professor Doutor André Pereira e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Ana Margarida Matos Gonçalves

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Avaliação do Risco Ambiental de Antidepressivos” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Dra. Paula Cristina Carvalho Caetano Maceiras e do Professor Doutor André Pereira e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Ana Margarida Matos Gonçalves, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº2014182976, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Avaliação do Risco Ambiental de Antidepressivos” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra. 7 de Setembro de 2018.



(Ana Margarida Matos Gonçalves)

“Apesar das ruínas e da morte,  
Onde sempre acabou cada ilusão,  
A força dos meus sonhos é tão forte,  
Que de tudo renasce a exaltação  
E nunca as minhas mãos ficam vazias.”

**Sophia de Mello Breyner Andresen**

## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar, quero agradecer ao meu Orientador e Professor Doutor André Pereira pela paciência e tempo que demonstrou ao longo da realização da monografia. A sua orientação e método de ensino foram, um ponto chave para a concretização da presente monografia.

Em segundo lugar, quero dirigir os meus mais sinceros agradecimentos à incrível equipa da Farmácia Maceiras, pela integração, paciência, alegria, conhecimentos e ensinamentos transmitidos durante estes cinco meses de estágio.

Em terceiro lugar, os meus agradecimentos vão para os meus pais pelo pilar que foram durante o meu percurso académico. Ao meu Companheiro e filha, pela compreensão nas ausências e por ser uma base de apoio incondicional, sem eles nada disto seria possível. E a toda a minha família, que sempre acreditou em mim e me acompanhou durante esta jornada.

E, por fim, quero agradecer aos meus amigos e colegas de Mestrado e de Licenciatura, que sempre me apoiaram em todos os momentos e contribuíram para o meu crescimento pessoal como profissional.

OBRIGADA A TODOS.

## Índice Geral

---

LISTA DE ACRÓNIMOS/ABREVIATURAS DO RELATÓRIO DE ESTÁGIO .....	9
1. INTRODUÇÃO .....	10
2. APRESENTAÇÃO DA FARMÁCIA MACEIRAS.....	11
3. ATIVIDADES DESENVOLVIDAS .....	12
4. ANÁLISE SWOT .....	13
4.1. PONTOS FORTES .....	15
4.1.1. Plano de estágio bem estruturado.....	15
4.1.2. SIFARMA 2000®.....	15
4.1.3. Administração de vacinas e injetáveis .....	16
4.1.4. Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos .....	16
4.1.5. Consultas de nutrição.....	16
4.1.6. Preparação de medicamentos manipulados e extemporâneas .....	17
4.1.7. Formações dadas por delegados médicos .....	17
4.1.8. Validação farmacêutica e dispensa de MSRM .....	18
4.2. PONTOS FRACOS.....	19
4.2.1. Entrega ao domicílio .....	19
4.2.2. Revisão e conferência de receituário.....	19
4.2.3. Nenhuma acessibilidade a formações externas .....	20
4.3. OPORTUNIDADES .....	20
4.3.1. Medicamentos não sujeitos a receita médica de venda exclusiva em farmácia...20	
4.3.2. Implementação de serviços mais diferenciados .....	20
4.3.3. Marketing e Publicidade .....	21
4.4. AMEAÇAS.....	21
4.4.1. Constante alteração de preços .....	21
4.4.2. Produtos Esgotados ou Rateados .....	22
4.4.3. Estacionamento.....	22
5. CONCLUSÃO .....	23
6. BIBLIOGRAFIA.....	24
LISTA DE ACRÓNIMOS/ABREVIATURAS DA AVALIAÇÃO DO RISCO AMBIENTAL DE ANTIDEPRESSIVOS.....	26

RESUMO .....	28
ABSTRACT .....	29
1. INTRODUÇÃO .....	30
2. ENQUADRAMENTO REGULAMENTAR.....	31
2.1. Procedimentos de autorização de introdução no mercado (AIM) .....	31
2.2. Orientação da UE sobre a avaliação de risco ambiental (ERA).....	32
2.3. Diretriz para a avaliação do risco ambiental dos medicamentos para uso humano (do inglês guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use).....	33
3. PATOLOGIA DA DEPRESSÃO .....	34
3.1. Evolução do consumo de medicamentos antidepressivos.....	34
4. TRATAMENTO PARA A DEPRESSÃO.....	35
4.1. Medicamentos Antidepressivos .....	35
4.1.1. Metabolismo e excreção dos ISRSs.....	36
5. AVALIAÇÃO DE RISCO AMBIENTAL DE ANTIDEPRESSIVOS .....	38
5.1. Avaliação de risco da Fase I .....	38
5.2. Avaliação de risco da Fase II .....	39
5.3. Características físico-químicas .....	41
5.4. Principais fontes de ISRSs no meio ambiente .....	43
5.5. Ocorrência no meio aquático .....	43
5.6. Ecotoxicidade .....	47
5.7. Cálculo Concentração Prevista de Não-Efeito (PNEC).....	51
5.8. Avaliação do Risco Ambiental (ERA) .....	54
6. CONCLUSÃO.....	57
7. BIBLIOGRAFIA.....	59
8. ANEXOS.....	63
8.1. I - Informação de suporte, ISI .....	63
8.2. II - Informação de Suporte, ISI I .....	63

# RELATÓRIO DE ESTÁGIO CURRICULAR EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA



Farmácia Maceiras

Estágio orientado pela Dr.<sup>a</sup> Paula Caetano Maceiras



## **LISTA DE ACRÓNIMOS/ABREVIATURAS DO RELATÓRIO DE ESTÁGIO**

---

ANF - Associação Nacional de Farmácias

FFUC - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

IMC - Índice de Massa Corporal

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM - Medicamento Sujeito a Receita Médica

MSRM-EF - Medicamento Sujeito a Receita Médica-Exclusivo de farmácia

PA - Pressão Arterial

PVP - Preços de Venda ao Público

SNS - Sistema Nacional de Saúde

SWOT - Forças, Fraquezas, Oportunidades e Ameaças

## I. INTRODUÇÃO

---

Progressivamente, a atividade do farmacêutico tem vindo a revelar-se determinante na prestação de cuidados de saúde e na promoção de estilos de vida mais saudáveis. Contudo, para além da sua atividade estar cada vez mais centrada no cidadão, disponibilizando serviços essenciais à saúde, a sua atividade central é a área do medicamento. O farmacêutico sendo especialista do medicamento, sabe aconselhar e comercializar sempre que seja necessário, orientando o doente na utilização correta dos medicamentos, de modo a garantir a otimização terapêutica<sup>1</sup>.

Muitas vezes, a farmácia é o primeiro e/ou o último contacto que um utente tem com um estabelecimento de saúde, impondo assim, responsabilidades acrescidas ao farmacêutico. Por isso, o papel do farmacêutico é cada vez mais imprescindível na qualidade de vida do utente, pois incentiva adoção de comportamentos mais saudáveis, promove o uso racional do medicamento e identifica possíveis sinais de alerta que podem estar relacionados com o medicamento (reações adversas, contra-indicações, interações) ou com o utente<sup>1</sup>.

É no atual plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), que está inserido o Estágio Curricular. O estágio tem como principal objetivo colocar em prática todos os conhecimentos teóricos, recebidos ao longo destes 5 anos de formação académica. Esta disciplina prepara o aluno para o mercado de trabalho e permite aplicar os conhecimentos adquiridos no âmbito profissional, uma vez que temos a possibilidade de contactar pela primeira vez com os utentes e outros profissionais de saúde.

O presente relatório, de acordo com as Normas Orientadoras, seguiu um modelo de uma análise *SWOT*, abordando os pontos fortes e fracos do meio ambiente interno e identificando as principais oportunidades e ameaças do meio externo que pode influenciar o funcionamento do meio interno<sup>2</sup>.

Este estágio, realizado na Farmácia Maceiras, sob a orientação da Dr.<sup>a</sup> Paula Cristina Maceiras, decorreu durante 5 meses e mostrou ser essencial para o meu futuro enquanto farmacêutica. Foi através dele, que adquiri a prática, o conhecimento e a experiência necessária para poder iniciar de forma mais segura e confiante esta profissão.

Apesar de todas as barreiras e problemas com que fui confrontada, posso afirmar nunca deixei de sentir fascínio, muito pelo contrário.

## **2. APRESENTAÇÃO DA FARMÁCIA MACEIRAS**

---

A Farmácia Maceiras, localiza-se na Rua Padre Domingos Joaquim Pereira 1086, freguesia do Louro, concelho de Vila Nova de Famalicão. Encontra-se à face da nacional 204, que liga Santo Tirso a Ponte de Lima e por essa razão existe uma elevada afluência e diversidade de utentes na Farmácia, o que proporciona um elevado ritmo de trabalho. No entanto, como é de esperar, a população idosa representa a maior percentagem de utentes fidelizados, pois são aqueles que necessitam de mais medicação e sofrem de doenças crónicas.

Nesta farmácia, o horário de abertura, durante a semana, estende-se desde as 9h até às 20h; ao Sábado, das 9h até às 19h. Uma vez que não existe pausa é necessário o trabalho por turnos rotativos, previamente acordados entre a equipa de trabalho. Sendo estagiária, foi-me permitido escolher o meu horário dando-me a possibilidade de percorrer todos os turnos.

A Farmácia Maceiras apresenta uma equipa de trabalho bastante competente, informada, organizada. A cada membro da equipa é atribuída uma determinada função de acordo com as suas valências, como por exemplo, a gestão de devoluções, a conferência de receituário, a receção e armazenamento de encomendas. Apesar da distribuição de tarefas, todos os membros da equipa estão aptos a executar qualquer função, de maneira a que as mesmas não fiquem comprometidas na ausência de algum membro. A confiança e fidelização dos utentes à farmácia são fruto de um atendimento de proximidade, de simpatia e de profissionalismo demonstrados.

Foi um privilégio estagiar com uma equipa bem-disposta que se mostrou disponível a ajudar e esclarecer qualquer dúvida, o que me permitiu adquirir imensos conhecimentos. Também é importante salientar a hospitalidade com que fui recebida, dando-me confiança, segurança e motivação, facilitando a minha integração na equipa e no atendimento ao público, pois sabia que havia sempre alguém ao lado para me ajudar nas situações mais difíceis. Todos estes fatores foram provavelmente, o principal alicerce para que o estágio tenha sido uma experiência tão enriquecedora.

Tabela I. Contextualização da Farmácia Maceiras e da sua equipa técnica.

<b>Proprietária e Diretora Técnica</b>	Dr. <sup>a</sup> Paula Maceiras
<b>Farmacêutico</b>	Dr. <sup>a</sup> Isabel Oliveira (Farmacêutico adjunto)
	Sonia Pedrosa
<b>Técnicos Auxiliares de Farmácia</b>	Sara Ferreira
<b>Técnicos Indiferenciados</b>	Augusto Simões

### 3. ATIVIDADES DESENVOLVIDAS

---

Durante o estágio em farmácia comunitária realizei o trabalho diário de um farmacêutico numa farmácia comunitária, onde me fui permitido desenvolver quase todas as atividades inerentes a esta profissão.

Na primeira fase de adaptação no estágio desenvolvi atividades que se basearam na receção e armazenamento de encomendas, controlo do *stock*, devoluções de produtos farmacêuticos, etiquetagem dos preços nos produtos e dispensa de medicamentos e o seu aconselhamento.

No decorrer das semanas comecei a exercer a função de atendimento ao balcão, com a supervisão da orientadora ou da farmacêutica adjunta, efetuei medições de parâmetros fisiológicos e bioquímicos e procedi à realização de medicamentos manipulados.

A evolução gradual das atividades realizadas na farmácia comunitária, proporcionou uma melhor adaptação profissional e permitiu colocar em prática todos os conhecimentos teóricos adquiridos decorrentes dos 5 anos de formação do MICEF. Estes fatores asseguraram a qualidade do serviço prestado na farmácia.

## 4. ANÁLISE SWOT

---

A análise *SWOT* é uma ferramenta de gestão empresarial que permite fazer um diagnóstico estratégico, neste caso devido à sua simplicidade e funcionalidade irá ser utilizada como uma ferramenta de reflexão pessoal na análise do Estágio Curricular em Farmácia Comunitária<sup>2</sup>.

As letras *SWOT* referem-se a *Strenghts* (Pontos Fortes), *Weaknesses* (Pontos Fracos), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças). A análise *SWOT* é feita a dois níveis: interna e externa. A Avaliação interna identifica os pontos fortes e fracos, por forma a potenciar as suas vantagens e a minimizar os efeitos das fragilidades encontradas. Por outro lado, as oportunidades e as ameaças são antecipações do futuro e resultam de uma análise à envolvente externa<sup>2</sup>.

Relativamente à análise *SWOT* do estágio na Farmácia Maceiras, esta vai permitir avaliar o estágio e o funcionamento da Farmácia, tendo em conta, o que vivi e aprendi durante estágio. Na tabela 2 apresento o resumo da minha análise *SWOT* referente ao presente estágio em farmácia comunitária.

Tabela 2 - Tabela SWOT

<b>Fatores Positivos</b>		<b>Fatores Negativos</b>	
<b>Pontos Fortes</b>		<b>Pontos Fracos</b>	
<b>Fatores Internos</b>	Plano Estágio bem estruturado;		
	Horário de trabalho;		
	Facilidade de integração na equipa de trabalho;		
	Elevada afluência e diversidade de utentes;		
	Sifarma 2000®;		
	Administração de vacinas e injetáveis;		
	Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos;		
	Consultas de nutrição;		
	Preparação de preparações extemporâneas e de medicamentos manipulados;		
	Formações dadas por delegados médicos;		
Validação farmacêutica e dispensa de MSRM.			
<b>Fatores Externos</b>	<b>Oportunidades</b>		<b>Ameaças</b>
	Medicamentos não sujeitos a receita medica de venda exclusiva em farmácia;		
	Disponibilização de serviços diferenciados;		
<i>Marketing e Publicidade.</i>	Constante alteração de preços;		
	Produtos esgotados;		
	Estacionamento.		

## **4.1. PONTOS FORTES**

### **4.1.1. Plano de estágio bem estruturado**

A Farmácia Maceiras tem um plano de estágio bem estruturado, dividido essencialmente em 2 fases. A primeira fase é desenvolvida a *back-office* e corresponde, essencialmente, ao primeiro e segundo mês de estágio. Esta fase tem como objetivo principal a organização e funcionamento geral da farmácia como a integração na equipa de trabalho. As minhas primeiras funções, nesta fase, foram a receção e armazenamento das encomendas, gestão de devoluções, contacto com os utentes na realização de medições de parâmetros bioquímicos e assistência no atendimento ao balcão.

Posteriormente, comecei a executar as preparações de medicamentos manipulados e extemporâneas, controlo de validade de medicamentos, a realizar atendimentos ao balcão, acompanhada por um farmacêutico passando de forma gradual a realizar os atendimentos de forma autónoma.

Este plano de estágio permitiu a integração plena na equipa da farmácia e garantiu uma maior segurança, para a farmácia e para mim, enquanto estagiária, evitando assim os erros inerentes à falta de experiência.

### **4.1.2. SIFARMA 2000®**

O Sifarma 2000® é um *software* de gestão, organização e atendimento das farmácias comunitárias. É uma ferramenta importante, uma vez que ajuda a melhorar o desempenho da atividade farmacêutica<sup>3</sup>. Permite auxiliar nos processos de gestão desde a entrada do produto até à sua saída, gerando informações detalhadas sobre cada medicamento. Este sistema possibilita um controlo de *stocks*, permite a receção e realização de encomendas, assim como a gestão de prazos de validade, etiquetagem de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM).

O Sifarma 2000® auxilia na realização de atendimentos, com ou sem receita médica, assim como a de vendas suspensas e tem a vantagem de fazer a leitura de receitas médicas electrónicas<sup>3</sup>.

Este programa ajuda também na gestão de utentes, permitindo a criação de fichas de utentes, o que possibilita um acompanhamento maior do histórico do utente e a deteção de contra-indicações e interações medicamentosas<sup>3</sup>.

Com todas estas vantagens no apoio à logística, é possível afirmar que este *software* traz segurança, profissionalismo, possibilita o acompanhamento dos utentes de uma maneira

profissional, minimizando os riscos e permite que a informação seja transmitida de forma mais confiante e correta. Sifarma 2000® simplifica o dia-a-dia e simplifica o negócio<sup>3</sup>.

#### **4.1.3. Administração de vacinas e injetáveis**

Um dos serviços prestados pela Farmácia Maceiras é a administração de vacinas e medicamentos injetáveis. A administração dos injetáveis é realizada num gabinete individual e é uma mais-valia para o utente, pois evita que se tenha que deslocar até um Centro de Saúde, podendo fazê-lo na farmácia de forma rápida e cómoda, junto de um profissional de saúde devidamente qualificado em administração de injetáveis. Este serviço é sigiloso e promove a confiança e fidelização dos utentes á farmácia.

#### **4.1.4. Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos**

A medição de parâmetros fisiológicos e bioquímicos é mais um dos serviços farmacêuticos realizados na Farmácia Maceiras. No espaço de atendimento ao público da farmácia encontra-se uma balança que permite a medição do peso, altura, de gordura corporal e do índice de massa corporal (IMC). Para medição da glicemia, colesterol total e pressão arterial (PA), o utente é encaminhado para um gabinete privado, devidamente equipado, para a correcta realização deste serviço.

Após as determinações, apresentam-se os resultados ao utente e fornece-se um cartão de registo com o histórico de todas as medições e consoante os resultados, eram fornecidos conselhos adequados para a promoção de um estilo de vida mais saudável e na melhoria dos sintomas.

#### **4.1.5. Consultas de nutrição**

A Farmácia Maceiras possui um serviço de consultas de nutrição, realizado por uma profissional de nutrição, uma vez por semana. Este tipo de serviço era disponibilizado para todos os utentes da farmácia, promovendo a proximidade e a relação com o público. As consultas forneciam aos utentes planos nutricionais e conselhos adequados a cada utente respeitando um estilo de vida saudável.

Considero que este tipo de serviço diferenciado promove a expansão e dinamização, sendo uma mais-valia para a farmácia.



#### **4.1.6. Preparação de medicamentos manipulados e extemporâneas**

A Farmácia Maceiras dispõe de um laboratório com equipamentos e materiais necessários à preparação de medicamentos manipulados, apesar de não ser uma prática comum. Ao longo do estágio tive a oportunidade de realizar a preparação de solução alcoólica de ácido bórico à saturação, completar a ficha de preparação do manipulado e proceder à criação de um rótulo adequado. O preço de venda ao público foi calculado com base no valor dos honorários da preparação, das matérias-primas e dos materiais de embalagem, conforme critérios estabelecidos na Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho. Durante a preparação do manipulado assegurei que as boas práticas de preparação de manipulados eram cumpridas, garantido assim a sua qualidade<sup>4</sup>.

Além da preparação do manipulado, efetuei preparações extemporâneas principalmente de medicamentos na forma farmacêutica de pó para suspensão oral, que necessitam de uma reconstituição no ato da dispensa. Durante a dispensa desta preparação, preocupe-me em informar o utente dos cuidados a ter aquando da sua administração, as condições de conservação, o prazo de validade após reconstituição e da indicação de “agitar bem antes de usar”, para garantir que a dose administrada corresponde à posologia indicada pelo médico.

Através da realização destas preparações pude pôr em prática vários conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do curso, principalmente da disciplina de Tecnologia Farmacêutica. Enquanto estagiária, esta prática foi estimulante, uma vez que consegui aplicar conhecimentos relativos à prática laboratorial.

#### **4.1.7. Formações dadas por delegados médicos**

Durante o estágio tive a oportunidade de assistir às formações desenvolvidas pelos delegados médicos na farmácia. Estas formações são uma mais-valia e permitem a atualização de conhecimentos acerca de produtos já existentes no mercado, assim como a apresentação de novo produtos, fornecendo toda a documentação científica. Nas formações, os delegados demonstram as vantagens dos produtos, explicando a sua composição, os seus efeitos e as suas principais aplicações. Estas informações são importantes, uma vez que ajudam a manter o farmacêutico atualizado e especialista em medicamentos e produtos de saúde, permitindo melhorar o aconselhamento farmacêutico e proporcionando uma maior eficácia nos serviços prestados ao utente.

#### **4.1.8. Validação farmacêutica e dispensa de MSRM**

Durante o meu Estágio Curricular tive acesso a três modelos de receitas médicas diferentes: o modelo manual, o modelo eletrónico materializado e o modelo eletrónico desmaterializado. O modelo de prescrição manual é utilizado apenas, em casos de falência informática, inadaptação do prescriptor, prescrição ao domicílio ou prescrição de até 40 receitas por mês. Para que o farmacêutico possa aceitar a receita manual e dispensar os medicamentos nela contidos, é necessário realizar uma conferência cuidadosa durante o atendimento, verificando a identificação e assinatura do médico prescriptor, a validade da prescrição e o número de embalagens. Neste tipo de modelo, o farmacêutico deve ter especial atenção no ato da dispensa, uma vez que o risco de erro é substancialmente maior, por exemplo: engano na dosagem ou no número de embalagens cedidas; seleção incorreta da entidade que comparticipa o medicamento e existência de portarias<sup>5</sup>.

Até que seja possível a total desmaterialização da prescrição, existem dois tipos de prescrição eletrónica: o modelo da receita eletrónica materializada (sendo este o modelo que mais tive acesso) e o modelo de receitas eletrónicas desmaterializadas. Nestes dois tipos de modelo eletrónicos, para se poder aceder às informações nelas contidas e para dispensar os medicamentos, é necessário os códigos de acesso presentes no guia de tratamento ou na mensagem enviada para o telemóvel do utente referente àquela receita<sup>5</sup>.

Através do serviço de validação e dispensa de medicamentos, tive acesso a vários tipos de regimes de comparticipação, assim como a portarias e despachos aplicáveis e verifiquei a existência de justificação técnica do prescriptor para condicionar a seleção e cedência do medicamento. Perante a prescrição da alínea a) - Medicamentos com margem ou índice terapêutico estreito, (“Exceção a- do n.º 3 do art. 6.º”) e da alínea b) - Reação adversa prévia, (“Exceção b- do n.º 3 do art. 6.º”), o farmacêutico apenas pode dispensar o medicamento que consta da receita. Relativamente a alínea c) - Continuidade de tratamento superior a 28 dias, (“Exceção c- do n.º 3 do art. 6.º”), apesar da justificação, o utente pode optar por medicamentos similares ao prescrito, desde que sejam de preço inferior, mas para tal, o utente tem de demonstrar que exerceu o direito de opção.

O contacto com estes 3 tipos de modelos foi uma experiência bastante enriquecedora, tornando-se uma mais valia para o meu futuro enquanto farmacêutica<sup>5</sup>.

## **4.2. PONTOS FRACOS**

### **4.2.1. Entrega ao domicílio**

A Farmácia Maceiras não tem disponível um serviço de entrega de medicamentos ao domicílio. Este serviço diferenciado poderia tornar-se uma mais valia para a promoção da fidelização de utentes, uma vez que a tendência do serviço de entrega ao domicílio está a crescer cada vez mais e veio para ficar, trazendo comodidade e vantagens aos utentes que não tem possibilidade de se deslocar à farmácia por diversas razões. Para quem procura este serviço, ter a vida facilitada é a grande vantagem.

Cada vez mais as farmácias devem procurar diferenciar-se face à competitividade existente e este serviço promove a farmácia, atraindo novos utentes.

### **4.2.2. Revisão e conferência de receituário**

A conferência e o loteamento do receituário foi uma atividade que raramente desenvolvi. Contudo, alguns procedimentos e aspetos legais foram-me genericamente explicados.

Durante a validação, a farmacêutica responsável verificava se as receitas manuais estavam todas assinadas, datadas e carimbadas. Seguidamente, confirmava a identificação e assinatura do médico prescritor, a validade da prescrição, o número de embalagens, as vinhetas, os dados do utente e verificava o verso da receita, onde está impresso os dados relativos à correta faturação e a assinatura do utente. Depois de conferidas, eram então organizadas em lotes de 30 para cada sistema de participação, sendo depois enviados, para o Centro de Conferência de Receituário os lotes correspondentes ao SNS e o restante receituário, que correspondente a outros organismos, era enviado para a ANF, que funciona como intermediário. Quando as receitas não estão de acordo com os parâmetros exigidos, são devolvidas novamente à farmácia, onde são novamente processadas, de modo a corrigir o erro, sendo novamente enviadas no mês seguinte.

Considero esta tarefa muito importante e enquanto estagiária, teria sido uma mais-valia ter praticado, uma vez que não tive essa oportunidade, irei sentir insegurança na realização desta tarefa futuramente.

### **4.2.3. Nenhuma acessibilidade a formações externas**

Ao longo do estágio não realizei nenhuma formação exterior, no entanto, considero-as muito importantes para a contínua formação de um farmacêutico. Senti que ao ter pouca informação acerca dos medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), dispositivos e acessórios médicos, produtos de dermocosmética e veterinária, estas formações poderiam ter-me ajudado a adquirir mais conhecimentos nestas áreas e a sentir-me mais segura durante o atendimento ao balcão.

## **4.3. OPORTUNIDADES**

### **4.3.1. Medicamentos não sujeitos a receita médica de venda exclusiva em farmácia**

Os MNSRM-EF são medicamentos que podem ser dispensados sem prescrição médica apenas em farmácias, seguindo um protocolo de dispensa que estabelece as condições em que os medicamentos podem ser utilizados sem receita médica. A presença dos MNSRM-EF, para além de ser benéfico para a valorização das farmácias, vem também “enfatizar o papel do farmacêutico no sistema de saúde, na assessoria na gestão de sintomas; no aconselhamento sobre a manutenção da saúde e na seleção do medicamento mais adequado, quando aplicável”<sup>6,7</sup>.

O objetivo desta categoria de medicamentos é a promoção do uso racional do medicamento, a dispensa correta sob a supervisão de um profissional de saúde, neste caso o farmacêutico, por forma a promover a segurança e a eficiência na sua utilização<sup>6,7</sup>.

### **4.3.2. Implementação de serviços mais diferenciados**

Devido à crescente evolução do setor das farmácias nos últimos anos, foi publicada em Diário da República a Portaria n.º 97/2018, um leque alargado de serviços farmacêuticos e outros serviços de promoção da saúde e bem-estar, que podem ser prestados nas farmácias comunitárias. Estes serviços diferenciados como as consultas de nutrição, serviço de dermocosmética, programas de educação sobre a utilização de dispositivos médicos, programas de adesão à terapêutica, serviços simples de enfermagem, nomeadamente tratamento de feridas e cuidados a doentes ostomizados, posologia, tabagismo, entre outros, pode significar uma adesão maior por parte dos utentes à farmácia e permitir o crescimento no seu sector comercial.

### **4.3.3. Marketing e Publicidade**

O uso de *Marketing* nas farmácias é uma ferramenta essencial na conquista de novos clientes. Atualmente, as farmácias devem investir no marketing de forma local e digital, sobretudo para gerar um grande retorno para o negócio, para se destacar relativamente à concorrência, aumentando assim as vendas e firmar a reputação da empresa no mercado.

A publicidade inserida nas redes sociais, sites específicos e até mesmo no local físico é uma estratégia que potencia as vendas, chama a atenção de novos possíveis clientes e promove a imagem da farmácia no mercado. Por exemplo, publicar as promoções de produtos é uma estratégia que funcionaria bem, uma vez que atrairia público para a farmácia e ao mesmo tempo evitaria devoluções e *stocks* parados.

A cedência de amostras grátis de produtos de dermocosmética durante o atendimento é outra estratégia para potenciar o aumento das vendas e fidelizar novos clientes, visto que estas amostras permitem que o cliente possa testar os produtos sem ter que os comprar, pois geralmente estes são produtos caros e o utente não está disposto a comprar um produto que não conhece. Assim se gostarem, regressam à farmácia para os comprarem.

## **4.4. AMEAÇAS**

### **4.4.1. Constante alteração de preços**

Ao longo do meu estágio curricular verifiquei, durante as receções de encomenda que realizei no ato da dispensa de medicamentos (quer MNSRM e MSRM), a constante alteração de preços. Relativamente aos produtos MNSRM, os preços variam de farmácia para farmácia, por se tratarem de venda livre e por não possuírem preço marcado na embalagem. No que diz respeito aos preços dos MSRM, já possuem o preço previamente marcado na embalagem, sendo apenas necessário confirmar se ainda se encontram em vigor, pois os armazenistas podem, por engano, distribuir embalagens com o preço desatualizado, uma vez que a mudança nos preços são constantes.

Atualmente, em Portugal a legislação prevê a possibilidade de comparticipação de medicamentos através de um regime geral e de um regime especial. Quando o utente adquire um medicamento comparticipado paga apenas a diferença entre o Preço de venda ao público (PVP) e o valor da comparticipação (sendo que a farmácia é, posteriormente, reembolsada pelo organismo de comparticipação). Atualmente, o Sistema Nacional de Saude (SNS) é a entidade que inclui um maior número de utentes. Como as percentagens são

revistas de 3 em 3 meses, o utente é regularmente exposto a diferentes preços, num curto espaço de tempo, para o mesmo medicamento, resultando na suspeição do utente face à farmácia e ao farmacêutico.

#### **4.4.2. Produtos Esgotados ou Rateados**

Durante a receção de encomendas que realizei, verifiquei a existência de uma lista dos produtos esgotados nas faturas dos fornecedores. Embora fossem encomendados para os armazenistas, estes não os enviavam e, muitas vezes, não sabiam dar informações de quando voltariam a estar novamente disponíveis. Outra situação que observei, foi os medicamentos rateados, neste caso, apenas uma quantidade limite é enviada pelos armazenistas por um dado período de tempo. Estas situações colocam em causa a credibilidade e notoriedade das farmácias, dando origem a descontentamento dos utentes.

#### **4.4.3. Estacionamento**

O estacionamento é uma condicionante. Apesar de haver 3 lugares reservados no passeio em frente à farmácia, tornam-se insuficientes para os utentes regulares da farmácia, principalmente nas horas de maior afluência. Esta condicionante leva a que muitos utentes, por vezes, se dirijam a outras farmácias, afastando os utentes, pela falta de comodidade.

## 5. CONCLUSÃO

---

No término do estágio curricular, posso afirmar, com enorme satisfação, que o mesmo superou as minhas expectativas. Pude constatar também, que estes longos 5 anos de formação académica foram importantes e suficientes para iniciar da minha vida profissional enquanto farmacêutica.

Este estágio, foi com toda a certeza um meio importante para a aplicação e consolidação de conhecimentos adquiridos durante o meu percurso académico, assim como para a aprendizagem de novas competências. O apuramento que faço do estágio é bastante positivo, como é evidenciado pela elevada prevalência de pontos fortes face pontos fracos que apresentei na análise *SWOT*.

Ao ter a possibilidade de contactar pela primeira vez com a realidade do quotidiano de uma farmácia comunitária, pude constatar que, para além do farmacêutico ser especialista do medicamento, tem um papel importante como agente de saúde pública na comunidade, esclarecendo dúvidas e auxiliando na resolução de problemas ligados para a saúde, por isso é vital que o atendimento prestado seja feito com grande cuidado, qualidade e o mais esclarecedor possível.

A oportunidade de contactar com uma equipa técnica que me recebeu e integrou como se já a esta pertencesse, foi fundamental para me tornar mais segura, confiante durante o atendimento e na relação de proximidade com os utentes da farmácia e permitiu também uma aprendizagem muito mais rápida. Outro fator que considero fulcral, é o modelo de estágio que é aplicado na farmácia, permitindo uma aprendizagem gradual e estruturada.

Esta farmácia ensinou-me a importância da proximidade que se estabelece com o doente, como abordar os utentes, ouvindo-o calmamente, explicando e ensinando de forma clara e sucinta de forma a que utente fique esclarecido.

Finalmente, apesar de ainda estar no início desta nova jornada, este estágio serviu para me deixar mais preparada para todos os desafios que possam surgir no meu futuro profissional, o que me fez sentir cada vez mais grata e realizada pela profissão que escolhi.

## 6. BIBLIOGRAFIA

---

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - A Farmácia - Áreas Profissionais. Lisboa, Portugal: Ordem dos Farmacêuticos, 2018, atual. 2018. [Em linha] [Consult. 12 ago. 2018]. Disponível em: <http://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria>
2. ECONOMIAS - Análise SWOT: o que é e para que serve [Em linha] [Consult. 2 de ago. 2018]. Disponível em: <http://www.economias.pt/analise-swot-o-que-ee-para-que-serve/>
3. GLINTT - SIFARMA [Em linha] [Consult. 12 ago. 2018]. Disponível em: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.aspx>
4. INFARMED - Medicamentos manipulados [Em linha] [Consult. 10 ago. 2018]. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p\\_p\\_id=101&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=maximized&p\\_p\\_mode=view&\\_101\\_struts\\_action=%2Fasset\\_publisher%2Fview\\_content&\\_101\\_returnToFullPageURL=%2F&\\_101\\_assetEntryId=851260&\\_101\\_type=content&\\_101\\_urlTitle=manipulad-l&inheritRedirect=false&redirect=http%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fweb%2Finfarmed%2Finfarmed%3Fp\\_p\\_id%3D%26p\\_p\\_lifecycle%3D0%26p\\_p\\_state%3Dmaximized%26p\\_p\\_mode%3Dview%26\\_3\\_redirect%3D%252F%26\\_3\\_keywords%3Dmanipulados%26\\_3\\_groupId%3D15786%26\\_3\\_struts\\_action%3D%252Fsearch%252Fsearch](http://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_returnToFullPageURL=%2F&_101_assetEntryId=851260&_101_type=content&_101_urlTitle=manipulad-l&inheritRedirect=false&redirect=http%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fweb%2Finfarmed%2Finfarmed%3Fp_p_id%3D%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dmaximized%26p_p_mode%3Dview%26_3_redirect%3D%252F%26_3_keywords%3Dmanipulados%26_3_groupId%3D15786%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch)
5. INFARMED - Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde [Em linha] [Consult. 20 ago. 2018]. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas\\_Dispensa/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790](http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispensa/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790)
6. INFARMED - Questões Frequentes sobre Medicamentos de dispensa exclusiva em farmácia [Em linha] [Consult. 22 ago. 2018]. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/documents/15786/2013278/Quest%C3%B5es+frequentes+MNSRM\\_EF.pdf/a3bc886b-3e13-40e6-97ee-8c7ac6689d28](http://www.infarmed.pt/documents/15786/2013278/Quest%C3%B5es+frequentes+MNSRM_EF.pdf/a3bc886b-3e13-40e6-97ee-8c7ac6689d28)
7. Martins, A. P., Gonçalves, E., Marcelo, A., Vilão, S., & Da Silva, J. A - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia em Portugal: Uma Oportunidade de Acesso Sub-Aproveitada? Acta Medica Portuguesa [Em linha], 29(9), (2016) 542–548.



# Avaliação do Risco Ambiental de Antidepressivos



Monografia orientada pelo Professor Doutor André Monteiro Pereira

## **LISTA DE ACRÓNIMOS/ABREVIATURAS DA AVALIAÇÃO DO RISCO AMBIENTAL DE ANTIDEPRESSIVOS**

---

AIM - Autorização de Introdução ao Mercado

CAM - Concentração Ambiental Medida

CAP - Concentração Ambiental Prevista

CFT - Classificação Farmacoterapêutica

CHMP - Comité de Produtos Medicinais para Uso Humano

CTD - Documento Técnico Comum

DOSEmáxd - Dose Máxima Diária

EEE - Espaço Económico Europeu

EM - Estado Membro

EMA - Agência Europeia do Medicamento

ERA - Avaliação de Risco Ambiental

ETAR - Estação de Tratamento de Águas Residuais

FPEN - Fator de Penetração no Mercado

FS - Fator de Segurança

GC – MS - Espectrometria de Massa por Cromatografia Gasosa

GCP - Boas Práticas Clínicas

HPLC – MS - Espectrometria de Massa por Cromatografia Líquida

I&D - Investigação e Desenvolvimento

ICH - Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano

ISRS - Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina

L(E)C50 - Concentração Letal (Efetiva) para 50% da População

LOEC - Concentração de Efeito observado mais baixo

NOEC - Concentração de Efeito Não-Observado

OCDE - Organização para Cooperação Econômica e Desenvolvimento

OMS - Organização Mundial de Saúde

PNEC - Concentração Prevista de Não-Efeito

RQ - Quociente de Risco

SNC - Sistema Nervoso Central

UE - União Europeia

## RESUMO

---

A evolução da ciência ao longo dos séculos levou a grandes avanços na área de desenvolvimento de produtos farmacêuticos, melhorando em muito a vida humana, contudo, o consumo de produtos farmacêuticos tem vindo a aumentar gradualmente com o passar dos tempos e, conseqüentemente, contaminando o meio ambiente. A ocorrência desses compostos no meio ambiente tem levantado preocupações em todo o mundo devido ao seu impacto nos ecossistemas.

Através de vários estudos, verificou-se que os medicamentos e os seus metabolitos exerciam sua ação sobre os organismos vivos pertencentes a esses ecossistemas, principalmente no ambiente aquático. Devido a esse perigo apresentado, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA), em 2006, publicou a sua diretriz sobre Avaliação de Risco Ambiental (ERA) de medicamentos para uso humano, discriminando as normas e procedimentos necessários para prever o possível impacto que novas autorizações de introdução no mercado de medicamentos podem ter sobre o ambiente.

Assim, o presente trabalho tem como principal objetivo realizar a ERA de cinco antidepressivos pertencentes a inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRSs), através da revisão de dados da literatura científica relativos a ocorrência e toxicidade para organismos aquáticos não-alvo.

Foi avaliado o risco ecotoxicológico dos ISRSs selecionados para diferentes níveis tróficos de organismos aquáticos, através de quocientes de risco (RQs) pela relação entre a Concentração Ambiental Medida (CAM) e a Concentração Prevista de Não-Efeito (PNEC). A Fluvoxamina, foi o único composto encontrado em águas residuais e superficiais, com RQ menor que 1 para todos os níveis tróficos, onde nenhum risco é esperado. No entanto, os restantes fármacos representam um impacto negativo para o meio ambiente aquático.

**Palavras-chave:** Contaminantes Ambientais; Avaliação do Risco Ambiental; Medicamentos Antidepressivos; Inibidores seletivos da recaptção da serotonina; Persistência ambiental; Ocorrência; Ecotoxicologia.

## ABSTRACT

---

The evolution of science over the centuries has led to major advances in the development of pharmaceuticals, greatly improving human life, however, the consumption of pharmaceuticals has gradually increased and consequently contaminating the environment. The occurrence of these compounds in the environment has raised worldwide concerns due to their impact on ecosystems.

Through several studies, it was verified that the drugs and their metabolites exerted their action on the living organisms belonging to these ecosystems, namely the aquatic environment. Due to this danger, the European Medicines Agency (EMA) published in 2006 its Guideline on Environmental Risk Assessment (ERA) for Medicinal Products for Human Use, setting out the rules and procedures necessary to predict the possible impact of new authorizations medicinal products may have on the environment.

The main objective of the present study was to perform the ERA of five antidepressants belonging to selective serotonin reuptake inhibitors, through a review of the literature data on the occurrence and toxicity of non-target aquatic organisms.

The ecotoxicological risk of SSRIs selected for different trophic levels of aquatic organisms was evaluated through risk quotients (RQs) by the relationship between the Measured Environmental Concentration (MEC) and the Predicted No Effect Concentration (PNEC). Fluvoxamine was the only compound found in surface and wastewater, with  $RQ < 1$  for all trophic levels; where, no risk is expected. However, the remaining drugs have a negative impact on the aquatic environment.

**Key Words:** Environmental Pollutants; Environmental Risk Assessment; Medications Antidepressants; Selective Serotonin Reuptake Inhibitors; Environmental Persistence; Occurrence; Ecotoxicology.

## I. INTRODUÇÃO

---

Atualmente, a crescente prevalência de depressão, levou a um aumento de prescrições de medicamentos antidepressivos, aumentando assim a ocorrência desses compostos em diferentes compartimentos ambientais, levantando preocupações devido ao seu impacto nos ecossistemas principalmente no meio aquático<sup>1,2</sup>. Como os Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRSs) estão entre as substâncias ativas farmacêuticas mais prescritas em todo o mundo, nomeadamente em Portugal, a sua presença ambiental é um problema crescente que deve ser enfrentado<sup>3</sup>.

Um novo pedido de autorização de introdução no mercado (AIM) tem de ser acompanhado por uma Avaliação de Risco Ambiental (ERA), desde 2006<sup>4</sup>. Esta diretriz aplica-se a todos os Medicamentos de Uso Humano e descreve como avaliar os potenciais riscos do medicamento para o meio ambiente incluindo considerações sobre medidas de precaução e de segurança a serem consideradas<sup>5</sup>. A orientação da Agência Europeia do Medicamento (EMA), indica que uma ERA negativa não constitui uma recusa à autorização de introdução no mercado e a sua posterior comercialização<sup>4</sup>. Esta avaliação baseia-se em critérios científicos, tendo como objetivo essencial a proteção da saúde pública, excluindo quaisquer considerações de carácter económico<sup>6,7</sup>.

Desse modo, nesta monografia efetuou-se uma ERA, utilizando dados reais de ocorrência no meio aquático, para cinco antidepressivos, pertencentes à classe dos ISRS, a Fluoxetina, a Paroxetina, o Citalopram, a Sertralina e a Fluvoxamina.

## 2. ENQUADRAMENTO REGULAMENTAR

---

### 2.1. Procedimentos de autorização de introdução no mercado (AIM)

A aprovação de medicamentos rege-se pelas normas e procedimentos que compõem o Sistema Europeu de Regulamentação. De acordo com a diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, a AIM deve ser sujeita a certos requisitos essenciais e aplica-se a medicamentos para uso humano, destinados a serem colocados no mercado de um Estado Membro (EM). Segundo o artigo 6º da presente diretiva, não poderá ser introduzida nenhum medicamento no mercado de um EM, sem que seja emitida a devida autorização no mercado pela autoridade competente<sup>5</sup>.

As empresas farmacêuticas podem solicitar uma AIM ao próprio EM da União Europeia (UE), que tem os seus próprios procedimentos nacionais de autorização, ou à EMA pelo procedimento centralizado. Formada por um Comité de Produtos Medicinais para Uso Humano (CHMP), cuja sua principal função é assegurar o mais alto nível de qualidade na avaliação científica da candidatura com base na qualidade, segurança e eficácia, sendo sua principal responsabilidade a defesa da saúde pública e animal, sem quaisquer interesses financeiros ou outros<sup>6,7</sup>. Uma vez aprovada pela Comissão Europeia, é validada em todos os EM da UE e no Espaço Económico Europeu (EEE), Islândia, Liechtenstein e Noruega<sup>8</sup>.

Nos anos 1960 e 1970, as empresas tornavam-se cada vez mais internacionais, emergindo em novos mercados, deparando-se com a existência de divergências de requisitos técnicos que mudavam de país para país, fazendo duplicar muitos procedimentos de testes e ensaios realizados durante a Investigação e Desenvolvimento (I&D) de novos medicamentos, para poderem ser comercializados internacionalmente<sup>9</sup>. Desta forma, para alcançar uma maior harmonização mundial, que garanta uma avaliação de alta qualidade, segurança e eficácia, tornando o desenvolvimento mais eficiente em termos de recursos, criou-se o Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH), o qual reúne as autoridades reguladoras e a indústria farmacêutica para discutir os procedimentos científicos e técnicos que devem ser apresentados no registo de medicamentos.

Quando o acordo é alcançado, a ICH desenvolve as guidelines, onde os reguladores têm como compromisso implementá-las, atingindo assim o seu primeiro sucesso: Boas Práticas Clínicas (GCP) já que os procedimentos científicos e técnicos conduzidos numa

região ICH (Japão, Estados Unidos da América e Europa) podem ser usados noutras regiões da mesma, estabelecendo normas comuns<sup>10,11,12</sup>.

De forma a economizar tempo e recursos e facilitar a revisão e comunicação regulatória, a ICH criou o Documento Técnico Comum (CTD), um formato internacionalmente acordado, que pretende reunir todos os conteúdos de Qualidade, Segurança e Eficácia. Assim, a apresentação do CTD em 2003, tornou-se obrigatório para novas submissões de todos os medicamentos nos EM, sendo aplicada a todos os tipos de pedidos de AIM, independentemente do procedimento, seja ele centralizado, de reconhecimento mútuo ou nacional<sup>11,12,13</sup>.

O CTD possui uma estrutura própria, definida e redigida numa única língua e organizada em cinco módulos: O módulo 1 (administrativo - que é específico da região) e os módulos 2 (resumos), 3 (qualidade), 4 (relatórios não clínicos) e 5 (estudos clínicos), que são comuns a todas as regiões<sup>12,14</sup>.

Sendo o CTD o único *dossier* da AIM, a exibição de informações deve ser clara e transparente e deverá estar em conformidade com os requisitos estabelecidos, tornando o procedimento da AIM mais célere e económico para a entidade que o solicitar, disponibilizando mais rapidamente os medicamentos para os doentes<sup>12,14</sup>.

## **2.2. Orientação da UE sobre a avaliação de risco ambiental (ERA)**

De acordo com a ordem jurídica interna da diretiva de 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, artigo 8º, nº 3, alínea (c-A) e (g), o procedimento de autorização para novos medicamentos exige uma ERA, quer através de Procedimento Centralizado, Descentralizado, de Reconhecimento Mútuo e/ou Nacional, quer na submissão de alterações tipo II, seja um aumento da exposição ambiental ao medicamento, seja por intermédio da introdução de uma nova indicação ou alteração na posologia, entre outras<sup>4,5,12</sup>.

Antes da comercialização, os requerentes devem apresentar toda informação relativa ao ERA como apêndice no módulo I, ponto I.6, do CTD e de acordo com as disposições da Diretiva 2001/18/CE previstas para todos os EM<sup>15</sup>. A não submissão da ERA poderá constituir uma recusa da AIM<sup>5</sup>. Os requerentes, ao solicitarem uma AIM, deverão ter em consideração a "Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use", publicada pela EMA em 2006, cujo o objetivo é descrever os riscos ambientais decorrentes da utilização, armazenamento e eliminação de medicamentos (e não os riscos relativos da síntese ou fabrico de medicamentos)<sup>4</sup>. A descrição geral do Relatório da ERA,



traça passo a passo as considerações e os procedimentos de avaliação e inclui medidas de segurança e precaução quando os riscos não são excluídos<sup>4</sup>.

A orientação da EMA, indica que uma ERA negativa não constitui uma recusa à autorização de introdução no mercado e a sua posterior comercialização<sup>4</sup>. Esta avaliação de risco ambiental de produtos farmacêuticos é reconhecida mundialmente e é importante para implementar estratégias de minimização de impacto ambiental<sup>2</sup>.

### **2.3. Diretriz para a avaliação do risco ambiental dos medicamentos para uso humano (do inglês guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use)**

A presença de produtos farmacêuticos humanos no meio ambiente tem levantado preocupações em todo o mundo sobre o seu potencial efeito em espécies não-alvo. Com base neste conhecimento, a presente diretriz, cujo principal foco é a proteção de ecossistemas aquáticos e terrestres, microrganismos e predadores de topo, prevê o possível impacto que novas AIM de medicamentos podem ter no ambiente após a sua libertação<sup>16,17</sup>. O procedimento de avaliação de risco, de acordo com a “Guideline On The Environmental Risk Assessment Of Medicinal Products For Human Use” (2006), consiste em duas fases:

- A primeira fase (Fase I) estima a exposição do ambiente à substância activa (independentemente de sua via de administração, forma farmacêutica, metabolismo e excreção). Nesta fase, a concentração da substância activa esperada no ambiente aquático, se estiver acima de um limite de ação definido ( $0,01 \mu\text{g/L}$ ) é necessária uma análise de destino e efeito ambiental da Fase II. Contudo, se estiver abaixo, a avaliação pára e fica finalizada<sup>4,17</sup>.
- Na segunda fase (Fase II), a persistência, o potencial de bioacumulação e a toxicidade do fármaco ou seus metabolitos, são avaliados. O método de avaliação da segunda fase é subdividido em 2 níveis (nível A e nível B), onde a realização do nível B só é realizado se no nível A tiver sido identificado um risco potencial para o medicamento para o ambiente<sup>4,16</sup>.

### 3. PATOLOGIA DA DEPRESSÃO

---

A depressão (transtorno depressivo maior) é um distúrbio psiquiátrico bastante comum, classificada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) a condição médica mais incapacitante para a atividade produtiva<sup>18,19</sup>.

As perturbações depressivas são caracterizadas por uma visão altamente negativa de si mesmo, do mundo e do futuro. A depressão provoca sentimento de tristeza prolongada, perda de interesse ou prazer por atividades anteriormente agradáveis, autoestima baixa, sentimento de culpa e pode causar perturbações do sono e apetite, sensação de cansaço, perda de energia e baixo nível de concentração<sup>1,19</sup>.

Os sintomas desta perturbação variam quanto à gravidade (ligeiros a graves) e duração (aguda ou crónica). A depressão, na sua forma mais grave, pode conduzir ao suicídio se não devidamente tratada<sup>1,19</sup>.

A sua fisiopatologia é complexa e não está bem definida. As principais explicações neurobiológicas da depressão envolvem aminas biológicas, como a noradrenalina, a serotonina e a dopamina<sup>18,19</sup>.

Uma das teorias afirma que níveis diminuídos de aminas em locais importantes no cérebro levam à depressão. Outra teoria envolve mudanças nos recetores funcionais de amina. Por essa razão, os antidepressivos são prescritos uma vez que o seu mecanismo de ação incide na correção das deficiências anteriormente referidas<sup>18,19</sup>.

#### 3.1. Evolução do consumo de medicamentos antidepressivos.

De acordo com o último relatório da OCDE de 2011, o consumo de antidepressivos cresceu em média, na última década, mais de 60%<sup>2</sup>. Segundo a OMS, até 2020, a depressão prevê-se que seja a segunda causa de morbilidade e o principal contribuinte para a carga mundial de doenças<sup>18,19</sup>.

Em Portugal, a depressão é uma patologia cada vez mais prevalente na população. Embora a depressão possa afetar qualquer pessoa independentemente da idade, género e estrato social, verifica-se um risco aumentado com a pobreza, desemprego, acontecimentos de vida (como a morte de um ente querido ou uma rutura de relacionamento), doenças físicas e problemas causados pelo uso de álcool e drogas. Desde 2011, que o registo de

utentes com perturbações depressivas tem vindo a aumentar, como indica o Gráfico I, em anexo ISI (Informação Suporte)<sup>1</sup>.

Outro dado importante, é o aumento significativo de consumo de antidepressivos pelos Portugueses, mostrando que ao longo dos anos, o número de pessoas deprimidas em Portugal tem aumentando, como revela a tabela 1 e 2, em anexo ISII (Informação de Suporte)<sup>20</sup>. Devido ao grande aumento no consumo deste tipo de fármacos, tem-se tornado mais premente o seu estudo e avaliação da sua presença no ambiente.

## **4. TRATAMENTO PARA A DEPRESSÃO**

---

Os tratamentos para a depressão têm como objetivo restaurar o funcionamento do cérebro e melhorar a qualidade de vida. Existem dois tipos de tratamentos com validação científica: o tratamento químico (com antidepressivos) e o tratamento psicológico (psicoterapia). Nas formas menos graves da doença, pode ser aplicada a psicoterapia isoladamente, mas nos casos mais graves da depressão é recomendado a combinação de antidepressivos com ajuda da psicoterapia. O resultado desta combinação é geralmente positivo no que diz respeito ao regresso do bem-estar e à prevenção de recaídas do que um tratamento com uma destas modalidades, individualmente. É importante referir que existem, também, tratamentos complementares tais como a adoção de estilos de vida saudáveis, estratégias de relaxamento, exercício físico regular-moderado e atividades sociais que, associados à combinação referida anteriormente, traduzem-se num resultado mais eficiente, contribuindo, simultaneamente, para o efeito terapêutico dos medicamentos e da psicoterapia<sup>21</sup>.

### **4.1. Medicamentos Antidepressivos**

Os medicamentos antidepressivos, de acordo com a classificação farmacoterapêutica (CFT), pertencem ao grupo 2 - Sistema Nervoso Central, inserido no subgrupo 2.9 - Psicofármacos<sup>22</sup>. Os medicamentos antidepressivos estão divididos em várias classes, de acordo com o seu perfil de reações adversas e por propriedades farmacocinéticas e mecanismo de ação.

As primeiras classes de antidepressivos que surgiram no mercado foram os tricíclicos e afins e os inibidores de monoamino oxidase tipo A. Embora demonstrassem eficácia

reconhecida no controlo sintomático das perturbações depressivas, estas duas classes de fármacos apresentavam frequentemente efeitos secundários marcantes, como a sedação, efeitos anticolinérgicos e hipotensão ortostática<sup>22</sup>.

Nas últimas décadas surgiram novas classes: os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS); os inibidores seletivos da recaptação da serotonina e da noradrenalina (ISRSN) e outros. Estes novos tipos de antidepressivos mantiveram as propriedades antidepressivas, mas com efeitos secundários diferentes (ou menos acentuados), por não terem afinidade significativa para os recetores histamina, acetilcolina e norepinefrina do que os antidepressivos tricíclicos. Por essa razão, tenta-se substituir a sua utilização pela classe mais recente, tornando assim os ISRS a classe mais comumente prescrita<sup>15,22</sup>.

#### **4.1.1. Metabolismo e excreção dos ISRSs**

Regra geral, os medicamentos ingeridos pelos seres humanos não são completamente metabolizados, por isso, a excreção dos produtos farmacêuticos pelos doentes é considerada o principal caminho para a entrada de produtos farmacêuticos em matrizes ambientais<sup>23</sup>.

Os membros desta classe incluem: Citalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina e Sertralina. Esta classe é extensivamente metabolizada pelo fígado, formando compostos excretáveis mais hidrofílicos<sup>2</sup>.

- O mecanismo de ação do Citalopram, resulta da inibição da recaptação neuronal de serotonina altamente seletivo pela serotonina. A sua administração é por via oral, sendo posteriormente metabolizado principalmente no fígado por meio da N-desmetilação em seu principal metabolito, o desmetilcitalopram. Os seus metabolitos possuem pouca atividade farmacológica em comparação com o fármaco original e provavelmente não contribuem para o efeito clínico do fármaco. A excreção do composto encontrado na urina inalterada varia entre 2-23% de uma dose oral de Citalopram, enquanto 10% da dose é encontrada nas fezes. Tem um  $t_{1/2}$  de 35 horas<sup>2,24</sup>.
- A Fluoxetina é metabolizada a norfluoxetina onde o efeito antidepressivo é exercido principalmente pelo enantiômero (S), que é tão potente quanto o fármaco de origem. É usada para tratar o transtorno depressivo maior (MDD) e é o ISRS mais anorético e estimulante. Tem como mecanismo de ação o bloqueio da recaptação da serotonina na bomba de recaptação, aumentando as ações da serotonina nos autoreceptores 5-HT<sub>1A</sub>. A sua administração é por via oral.

Estudos apontam que menos de 10% é excretada na forma inalterada na urina e 20% na forma de norfluoxetina<sup>2</sup>.

- A Fluvoxamina, embora seja da mesma classe que outros fármacos ISRSs, é mais frequentemente usada para tratar a depressão associada a transtornos de humor e transtorno obsessivo-compulsivo. O mecanismo exato de ação da Fluvoxamina não foi totalmente determinado, mas parece estar ligado à sua inibição da captação neuronal de serotonina pelo SNC. Nove metabolitos foram identificados e, aproximadamente, 2% da Fluvoxamina foi excretada na urina inalterada. É administrada por via oral, tendo um  $t_{1/2}$  de 15 a 16 horas<sup>24</sup>.
- A Paroxetina tem a maior atividade anticolinérgica dos agentes desta classe e, comparada a outros ISRSs, pode causar maior ganho de peso, disfunção sexual, sedação. Não possui metabolitos ativos e tem a maior especificidade para os receptores de serotonina de todos os ISRSs. A Paroxetina é mais potente que a Sertralina e a Fluoxetina na sua capacidade de inibir a recaptção de 5-HT. A sua administração é por via oral. Tem um  $t_{1/2}$  de 21- 24 horas<sup>24</sup>, com a percentagem de excreção de composto inalterado na urina de 2% e 1% nas fezes<sup>2</sup>.
- A Sertralina é uma droga antidepressiva semelhante ao Citalopram, Fluoxetina e Paroxetina. A Sertralina é metabolizada principalmente no fígado por meio da N-desmetilação. Possui um metabolito ativo a N-desmetilsertralina, que retém, substancialmente, menos atividade farmacológica do que seu composto original. É administrada por via oral e o  $t_{1/2}$  da Sertralina é de aproximadamente 25 a 26 horas, já a  $t_{1/2}$  da desmetilsertralina é de aproximadamente 62-104 hora. Apenas 0,2% de uma dose oral da Sertralina é excretada inalterada na urina<sup>2,24</sup>.

## 5. AVALIAÇÃO DE RISCO AMBIENTAL DE ANTIDEPRESSIVOS

---

### 5.1. Avaliação de risco da Fase I

Nesta fase, calcula-se a concentração ambiental prevista (CAP) para água de superfície, baseado no pior cenário, supondo que:

- Não há degradação ou retenção do medicamento em ETARs;
- O fármaco é consumido, uniformemente, ao longo do ano e em toda a área geográfica;
- A substância ativa não é metabolizada no doente;
- O medicamento entra no meio ambiente através do sistema de água de esgoto, não levando em conta outros caminhos de exposição ambiental (ou seja, atmosfera e solo);
- Assume-se 10 como fator de diluição (a mistura completa do efluente da água residual na água superficial);
- O fator padrão de penetração no mercado (FPEN) dentro da gama de medicamentos existentes, corresponde a proporção de uma população que usa um medicamento humano diariamente<sup>17</sup>.

É pela fórmula (Equação 1) e pelos valores padrão da presente diretriz, que se estima o CAP na água de superfície: o fator de penetração no mercado (FPEN) assume o valor de 0,01; no fator de diluição (DILUIÇÃO) atribui-se 10 como valor padrão; a quantidade de água residual produzida por cada habitante por dia (ÁGUARESIDUALhabitante) é de 200L; a Dose Máxima Diária (DOSEmáxd), é obtida dos Resumos das características do produto<sup>4</sup>.

$$CAP(\text{água de superfície}) = \frac{FPEN * DOSEmáxd}{\text{ÁGUARESIDUALhabitante} * DILUIÇÃO}$$

(Equação 1 - Concentração ambiental prevista em águas superficiais usando a fórmula padrão da EMA).

Obtido o valor de CAP, pela fórmula acima referida, determinamos qual o limite de ação. Se este valor, estiver abaixo de um limite de ação definido de  $0,01\mu\text{g/L}$ , e que não indicie nenhuma outra preocupação ambiental, pressupõem-se que a utilização do fármaco não acarreta risco para o ambiente e a ERA pára, de acordo com as normas da presente diretriz. Caso o valor, seja igual ou exceda o limite de ação de  $0,01\mu\text{g/L}$ , uma avaliação da Fase II é realizada.

No entanto, nem sempre podemos aplicar o limite de ação, pois existem fármacos que, em concentrações inferiores a  $0,01\mu\text{g/L}$  podem promover efeitos tóxicos. Então, segundo a ERA, essas substâncias devem entrar na Fase II adaptada ao seu mecanismo de ação, independentemente da concentração ambiental prevista<sup>4,17</sup>.

## **5.2. Avaliação de risco da Fase II**

É nesta fase que todos os dados importantes sobre as propriedades físico-químicas, farmacodinâmica (primária e secundária), toxicologia, metabolismo, excreção, degradação e persistência do fármaco e/ou metabolitos, são obtidas e avaliadas. A Fase II é dividida em 2 níveis: A e B, iniciando-se pelo nível A, cuja avaliação prevê o destino inicial do medicamento em estudo e analisa o seu efeito. Se um risco for mencionado no Nível A, a avaliação prossegue para o Nível B.

O nível A avalia a evolução da relação CAP/Concentração prevista sem efeito tóxico (PNEC) com base em testes ambientais relevantes e CAP. Este nível permite uma previsão rápida do risco ambiental e inclui um conjunto de dados apenas de base aquática e que compreende três níveis tróficos: algas, invertebrados e peixes<sup>4,17</sup>.

A PNEC define-se como a concentração mais alta da substância, potencialmente prejudicial, que não tem um efeito negativo sobre o meio ambiente. Esta é calculada a partir dos testes de toxicidade, aplicando um fator de segurança (FS) de 10 para validar os valores de toxicidade crónica de concentração de efeito não observado (NOEC) ou concentração de efeito observado mais baixo (LOEC), ou de 50 e 1000 aos valores de toxicidade aguda de LOEC e concentração letal (efetiva) para 50% da população (L(E)C50), respetivamente, disponíveis na literatura<sup>4</sup>.

Estes FS representam o grau de incerteza na extrapolação dos dados de teste de toxicidade num número limitado de espécies para o ambiente real, tendo em conta a

variabilidade intra-espécies, diferenças de variações inter-espécies na sensibilidade e dados de laboratório para extrapolação de impacto de campo. Quando não há dados experimentais disponíveis, através de modelos quantitativos de relação estrutura-atividade baseados na estrutura molecular, os valores de concentração letal efetiva para 50% da população respectiva podem ser estimados, prevendo os dados de toxicidade aguda<sup>4</sup>.

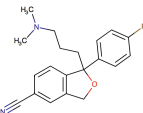
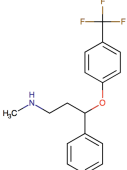
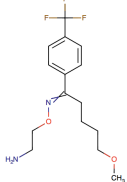
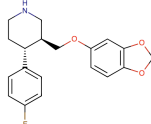
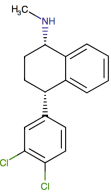
O nível B consiste numa avaliação de risco padrão, aplicando valores refinados para cálculos de CAP e PNEC, segundo os Documentos de Orientação Técnica da UE (EU 2003) sobre a avaliação de risco de novas substâncias. Estando disponíveis todas as informações do conjunto de dados refinados, o fármaco é avaliado gerando um quociente de risco (RQ) avaliando a razão entre o CAP e o PNEC: se o valor do RQ for inferior a 1, não se espera que o fármaco represente risco para o ambiente aquático, já se o valor for igual ou superior a 1, existe um potencial risco para o ambiente aquático<sup>16,17</sup>.



### 5.3. Características físico-químicas

As características físico-químicas dos antidepressivos ISRSs, apresentadas na Tabela I são usadas para prever o seu destino e a persistência dos fármacos e / ou metabolitos excretados no meio aquático<sup>25</sup>.

Tabela I - Características físico-químicas (adaptado de Chempider, Drugbank, Pubchem e ECOSAR)

Composto Nº CAS	Massa Molecular Monoisotópica	Estrutura Molecular	pKa	Log K <sub>ow</sub>	Log K <sub>oc</sub>	Solubilidade (mg/L)
Citalopram 59729-33-8	324,16		9,78	3,74	4,40	31,09
Fluoxetina 54910-89-3	309,13		9,80	3,82	5,31	60,3
Fluvoxamina 54739-18-3	318,16		9,16	3,09	4,81	22,22
Paroxetina 61869-08-7	329,14		9,60	3,95	2,63	35,3
Sertralina 79617-96-2	305,07		9,85	5,29	5,53	3,52

A preocupação com o destino ambiental não deve ser apenas focada na persistência em água, mas também em sedimentos/solos. A hidrofobicidade do composto é um parâmetro importante, que prevê a persistência ambiental de produtos químicos orgânicos em vários compartimentos ambientais (água, solo, ar, biota, etc.) e pode ser medido como solubilidade em água ou coeficiente de partição octanol-água (K<sub>ow</sub>)<sup>26</sup>.

A solubilidade em água é uma das propriedades mais importantes, uma vez que os produtos químicos, que são solúveis em água, são facilmente absorvidos por espécies

aquáticas, como algas e peixes. Quanto mais solúvel for o composto em água, mais rápida será a sua degradação por processos como fotólise ou hidrólise<sup>27</sup>.

A determinação do coeficiente de partição octanol-água ( $K_{ow}$ ), está relacionado com a hidrofobicidade dos compostos<sup>23</sup> e é geralmente inversamente relacionado com a solubilidade em água e diretamente proporcional ao peso molecular de uma substância. Substâncias com altos valores de  $\log K_{ow}$  tendem a absorver mais prontamente a matéria orgânica, em solos ou sedimentos por causa de sua baixa afinidade por água<sup>28</sup>.

O coeficiente de adsorção do solo ( $K_{oc}$ ), mede a mobilidade de uma substância no solo. É frequentemente estimado com base no  $\log k_{ow}$  e na solubilidade em água. Um valor muito alto significa que ele é fortemente adsorvido no solo e na matéria orgânica e não se move pelo solo. Um valor muito baixo significa que é altamente móvel no solo<sup>29</sup>.

Assim como o  $\log k_{ow}$ , também o  $\log K_{oc}$  é um parâmetro de entrada muito importante para estimar a distribuição ambiental e o nível de exposição ambiental de uma substância química<sup>29</sup>.

A constante de dissociação ácida ( $pK_a$ ), é uma constante de equilíbrio que descreve o grau de ionização de um composto num pH conhecido. O grau de ionização do fármaco num determinado pH afetará a sua disponibilidade para os organismos biológicos, a sua reatividade química e física e seu destino final no meio ambiente<sup>17</sup>. Alguns estudos têm demonstrado que o pH da água pode desempenhar um papel importante nas interações entre a matéria orgânica e o pH do sistema receptor específico do local<sup>12</sup>.

Analisando os valores (Tabela 1), os fármacos estudados são lipofílicos e básicos. Os ISRSs, apresentam valores de  $K_{ow}$  que variam de 3,09 para a Fluvoxamina, e 5,29, para a Sertralina. Adicionalmente, esses produtos farmacêuticos também têm solubilidades de água relativamente altas (3,52-60,3mg/L), por exemplo, a Sertralina é o mais lipofílico e o que apresenta maior afinidade em matéria orgânica. Eles apresentam alguma variabilidade no  $\log K_{oc}$  (2,57-5,53). Geralmente, os seus metabolitos possuem uma elevada solubilidade, logo têm uma maior capacidade de se distribuir na fase aquosa, do que a forma original. No entanto, através dos resultados os ISRSs, apresentam altos coeficientes de adsorção, o que indica uma afinidade alta para sorver solos e sedimentos, dos compostos, significando que estes são compostos persistentes.

#### **5.4. Principais fontes de ISRSs no meio ambiente**

Os produtos farmacêuticos, nomeadamente os antidepressivos, são continuamente descarregados em águas superficiais colocando os organismos aquáticos expostos durante todo o seu ciclo de vida<sup>30</sup>. Os antidepressivos, tal como outros produtos farmacêuticos, chegam às ETARs, principalmente através dos resíduos domésticos de excreção humana ou mesmo medicamentos não utilizados ou fora do prazo de validade, que são descartados em vasos sanitários. Além disso as águas residuais provenientes dos hospitais, instalações de tratamento prolongado e da produção de medicamentos são também fontes importantes de contaminação<sup>31</sup>.

A remoção completa de produtos farmacêuticos nas ETARs convencionais não é completa. Assim, esses fármacos e seus metabolitos como não estão a ser completamente degradados nas ETARs, entram no meio ambiente via efluente de ETAR e acabam nos ecossistemas aquáticos<sup>31</sup>.

#### **5.5. Ocorrência no meio aquático**

As avaliações da exposição farmacêutica devem ter em conta os diversos caminhos e cenários que influenciam o transporte de medicamentos para o meio ambiente. Essas avaliações de exposição a um fármaco e/ou seus metabolitos no meio ambiente podem ser conduzidas por meio de programas de monitorização laborioso e exaustivo, que resulta numa gama de concentrações ambientais medidas (CAMs) ou por meio de modelos de previsão baseados em diferentes parâmetros que podem ser usados para calcular CAPs<sup>17,32</sup>. Assim é mais simples e seguro aplicar a abordagem CAM, devendo ser selecionada a concentração mais elevada para estabelecer o pior cenário possível<sup>17</sup>.

A falta de métodos analíticos simples, sensíveis e económicos, necessários para quantificar substâncias farmacologicamente ativas, assim como os seus metabolitos, têm sido os principais problemas para a monitorização da ocorrência de produtos farmacêuticos no meio aquático. No entanto, hoje em dia, as técnicas analíticas usadas permitem a análise de um grande número de fármacos em matrizes aquosas ao mesmo tempo e obter uma altíssima resolução e limites de quantificação extremamente baixos. As técnicas mais frequentemente utilizadas incluem Espectrometria de Massa por Cromatografia Gasosa (GC – MS) e Espectrometria de Massa por Cromatografia Líquida (HPLC – MS)<sup>23</sup>.

Após análise da literatura científica, obtiveram-se os resultados de ocorrência dos ISRSs e determinaram-se as CAM (Tabela2).

Tabela 2- Ocorrência de ISRSs em no meio aquático de diferentes países

ISRS	País	Tipo de Amostra	Descrição do local	Concentração (ng/L)	Ref.	CAM <sup>a</sup> (ng/L)	CAM <sup>b</sup> (ng/L)	CAM <sup>c</sup> (ng/L)	
Citalopram	Noruega	Águas residuais de ETAR	Afluente	13-612	33	612	430	8000	
			Efluente	9,2-382					
	Canadá		Afluente	307	2				
			Efluente	207					
	Espanha		Efluente	340	2				
	Índia		Efluente	430	2				
	Áustria			Efluente	44-322				2
	Portugal			Afluente	99,20–213,60				3
				Efluente	82,80-95,60				
	Índia	Águas de superfície	s.d.	2000–8000	2				
	EUA	Águas de superfície	s.d.	<0,5-219	2				
Canadá	Águas de superfície	Rio São Lourenço	3,4-11,5	33					
Canadá	Águas de superfície	Rio Grande	4 - 206	2					
Flouxetina	Canadá	Águas residuais de ETAR	Afluente	3,1-3,5	2				
			Efluente	2-3,7					
	Noruega			Afluente	1,1-18,7	2			
				Efluente	0,6-8,4				
	Portugal			Afluente	105,80-157,40	3			
				Efluente	n.d.				
	Portugal		Afluente	<17-3645	2				
	Correia do Sul		Efluente	1,7	2	3645	929	141	
	Espanha		Efluente	9-929	2				
	EUA		Efluente	40-73	2				
	EUA	Águas residuais de estabelecimento de saúde	s.d.	42-180	2				
	Espanha	Águas residuais Hospitalares	Efluente	4-100	2				
	Canadá	Águas de superfície	Rio Grande	4-141	2				
	Canadá	Águas de superfície	Rio São Lourenço	0,42-1,3	33				
EUA	Águas de superfície	s.d.	<0,5-43,2	2					

Fluvoxamina	Noruega	Águas residuais de ETAR	Afluentes	0,8-1,7	33						
			Efluentes	<0,379-0,8							
	Noruega		Afluentes	0,4-3,9	2				1,7	0,8	4,6
			Efluentes	<0,15-0,8							
	Noruega	Águas do Mar	s.d.	0,5-0,8	33						
EUA	Águas de superfície	s.d.	<0,5-4,6	2							
Paroxetina	Canadá	Águas residuais de ETAR	Afluentes	4,6-5,3	2						
			Efluentes	4,3-5,2							
	Noruega		Afluentes	2,9-12,9	2						
			Efluentes	1,0-11,7							
	Portugal		Afluentes	137,90-186,40	3						
	Portugal		Afluentes	<14-32228	3						
	Espanha		Efluentes	1141	2				32228	1141	90
	EUA		Efluentes	13	2						
	EUA	Águas residuais de estabelecimento de saúde	s.d.	28	2						
	Noruega	Águas do Mar	s.d.	0,6-1,4	33						
	Canadá	Águas de superfície	Rio São Lourenço	1,3-3,0	33						
	EUA	Águas de superfície	s.d.	90	2						
Sertralina	Canadá	Águas residuais de ETAR	Afluentes	6-6,1	2						
			Efluentes	5,1-5,8							
	Canadá		Afluentes	14-34	2						
	Noruega		Afluentes	8,4-19,8	2						
			Efluentes	3,7-14,6							
	EUA		Efluentes	57-87	2				120	87	49
	EUA	Águas residuais de estabelecimento de saúde	s.d.	78-120	2						
	Noruega	Águas do Mar	s.d.	<0,52	33						
	Canadá	Águas de superfície	Rio São Lourenço	0,84-2,4	33						
	Canadá	Águas de superfície	Rio Grande	6-17	2						
EUA	Águas de superfície	s.d.	33-49	2							

s.d. – sem dados; a CAMs para afluentes de ETARs; b CAMs para efluentes de ETARs; c CAMs para outros meios aquáticos

Após uma análise à tabela 2, verificou-se que todos os antidepressivos ISRSs estudados são encontrados nos ambientes aquáticos em concentrações na ordem de ng/L, facto talvez explicado pela descarga contínua de antidepressivos pelos efluentes das ETARs, principalmente através dos resíduos domésticos.

Para definir os valores de CAM utilizaram-se os valores mais altos. Seria naturalmente espectável que para cada fármaco, o valor mais elevado fosse observado num afluente de uma ETAR, mas neste caso nem sempre isto se verifica. Posto isto, determinou-se para cada fármaco 3 CAMs, a primeira referente ao valor mais alto para afluentes de ETARs, o segundo para efluentes de ETARs e o terceiro para outros meios aquáticos.

Dos fármacos analisados, a Fluoxetina mostra maior quantidade de amostras, com um valor de CAM 3645ng/L mais elevado, encontrado numa afluente de ETAR. Este fármaco também foi detetado em águas de superfície. A CAM mais elevada para o Citalopram foi de 8000ng/L, valor encontrado em águas de superfície. Os outros ISRSs, como Fluvoxamina, Sertralina e Paroxetina, também foram detectados nos afluentes e efluentes das ETARs, assim como água do mar (Noruega). Sendo que a Paroxetina mostra uma concentração máxima detectada de 32.228ng/L numa afluente de ETAR. Através dos resultados da tabela 2 verificou-se a presença de todos os ISRSs nos vários compartimentos aquáticos, incluindo águas residuais e superficiais.

Diante o exposto, demonstrou-se, pelos valores dos afluentes e efluentes de ETARs, que a ocorrência de contaminantes emergentes em águas ambientais está diretamente relacionada com a eliminação ineficaz nas ETARs. Na verdade, dependendo dos métodos de tratamento específicos utilizados em instalações das ETARs (mais ou menos sofisticadas) as eficiências de remoção podem variar entre zero e quase completa remoção. É importante salientar que, o desaparecimento de um fármaco, não permite afirmar que o composto em análise foi completamente removido, pois existem transformações químicas, que originam metabolitos e produtos de transformação que também podem ser tóxicos<sup>23</sup>.

## 5.6. Ecotoxicidade

Os fármacos estão cada vez mais presentes no meio aquático, promovendo efeitos tóxicos nos organismos vivos. Este facto tem suscitado grande preocupação, já que espécies não-alvo estão a ser expostas<sup>16</sup>.

O modo de ação deste subgrupo farmacoterapêutico é a modulação do neurotransmissor serotonina. Os dados experimentais existentes sobre este grupo de medicamentos e seus respetivos metabolitos, evidenciam riscos tremendos, promovendo efeitos tóxicos, uma vez que regulam uma ampla gama de sistemas fisiológicos em peixes, moluscos e protozoários e atuam modulando e imitando os efeitos do neurotransmissor serotonina. Nos invertebrados a serotonina controla muitas funções biológicas, como a reprodução, metabolismo e comportamento<sup>2,25</sup>.

Através de uma avaliação ecotoxicológica aguda e crónica, utilizando a directiz da EMA, é possível uma previsão dos efeitos toxicológicos. Os medicamentos estudados foram alvo de análise de literatura científica para informação referente à exposição de três níveis tróficos de organismos não-alvo: algas, invertebrados e peixes. Os dados foram divididos: NOEC, LOEC e o L(E)C50. Quando não há dados experimentais disponíveis na literatura científica, é possível estimar os valores de L(E)C50 usando o Programa ECOSAR 2.02. Este programa prediz dados de toxicidade aguda através de modelos quantitativos de relação estrutura-atividade da molécula. Os dados de toxicidades são mencionados na tabela 3.

Tabela 3- Dados de toxicidade relativos aos antidepressivos ISRSs para os 3 níveis tróficos

<b>Nível trófico- Algas</b>							
	<b>Dados de ecotoxicidade aguda</b>		<b>NOEC mg/L</b>	<b>Dados de ecotoxicidade crónica</b>		<b>REF.</b>	
	<b>LOEC mg/L</b>	<b>L(E)C50 mg/L</b>		<b>LOEC mg/L</b>	<b>L(E)C50 mg/L</b>		
Citalopram		1,6				25	
Fluoxetina	0,0136	0,024				3	
		0,093				25	
Fluvoxamina		0,062				25	
		4,00288				25	
Paroxetina		0,14				25	
Sertralina		0,043				25	
	0,075	0,14	0,05			25	
<b>Nível trófico- Invertebrado</b>							
	<b>Dados de ecotoxicidade aguda</b>		<b>NOEC mg/L</b>	<b>Dados de ecotoxicidade crónica</b>		<b>REF.</b>	
	<b>LOEC mg/L</b>	<b>L(E)C50 mg/L</b>		<b>LOEC mg/L</b>	<b>L(E)C50 mg/L</b>		
Citalopram		3,90		4,00	0,80	25	
	4,05					25	
		20				25	
Fluoxetina		0,234		0,112	0,056	33	
		0,51		0,447	0,089	23	
	0,000100					25	
				0,031	0,0089	33	
Fluvoxamina		0,84		1,466	0,366	25	
		13				25	
	0,043					25	
Paroxetina		0,58		0,44	0,22	25	
		2,5				33	
Sertralina				0,1	0,066	0,032	25
		0,12		0,045	0,009	25	
	0,6	0,6	0,4			25	



<b>Nível trófico- Peixes</b>						
	<b>Dados de ecotoxicidade aguda</b>		<b>Dados de ecotoxicidade crónica</b>			<b>REF.</b>
	<b>LOEC mg/L</b>	<b>L(E)C50 mg/L</b>	<b>NOEC mg/L</b>	<b>LOEC mg/L</b>	<b>L(E)C50 mg/L</b>	
Citalopram		4,47 <sup>a</sup>				
Fluoxetina		0,198		0,053		0,009
		0,705				
		7,5				2,0
Fluvoxamina		11,85 <sup>a</sup>				
Paroxetina		5,12		2,0		
Sertralina	0,32	0,38	0,1			
		3,9	1,0			

<sup>a</sup> Valores de L(E)C50 estimado pelo programa ECOSAR 2.02.

A exposição de produtos farmacêuticos, mesmo a baixas concentrações sobre organismos aquáticos, pode exercer efeitos negativos. Analisando os dados de toxicidade aguda e crónica nos três níveis trópicos para os cinco fármacos selecionados (Tabela 3), verifica-se que as concentrações detetadas para toxicidade crónica foram menores que para toxicidade aguda. A toxicidade crónica é a que melhor representa a exposição real, já que todos os organismos aquáticos estão continuamente expostos aos fármacos presentes nas águas superficiais<sup>26</sup>.

Ao analisar o nível trófico, Alga, a Fluoxetina e a Sertralina são os compostos com toxicidade aguda mais preocupantes pelos valores L(E)C50 de 0,024mg/L e 0,043mg/L e pelos valores LOEC de 0,0136mg/L e 0,075mg/L, respetivamente. A Fluvoxamina pela ordem de classificação de toxicidade, referente aos valores apresentados na é classificada em terceiro lugar, no que diz respeito à toxicidade dos ISRSs, com L(E)C50 de 0,062mg/L, seguida da Paroxetina com o L(E)C50 de 0,14mg/L. De todos os compostos, o Citalopram mostra a menor toxicidade aguda, de 1,6mg/L para o L(E)C50.

Nos invertebrados a Sertralina é o ISRSs mais tóxico, uma vez que exhibe o L(E)C50 mais baixo dos fármacos estudados, com um valor de 0,06mg/L. Apresenta uma concentração de 0,009mg/L referente à toxicidade crónica. A Fluoxetina indica os valores LOEC e NOEC mais baixos nos invertebrados, de 0,0001mg/L e 0,0089mg/L, respetivamente. Assim, verifica-

se, tal como no nível trófico, algas, que a Fluoxetina e a Sertralina continuam a ser os fármacos com maior toxicidade para o meio aquático. Neste nível trófico, a Paroxetina mostra-se mais tóxica para os invertebrados que a Fluvoxamina, como comprova os valores de toxicidade crónica de 0,22mg/L e 0,366mg/L na devida ordem. De novo, o Citalopram mostra valores altos de LOEC é 4,00mg/L, NOEC é 0,80mg/L e L(E)C50 é 3,9mg/L.

Relativamente ao nível trófico Peixe, não foi possível obter na literatura Científica dados de toxicidade para Citalopram e Fluvoxamina, deste modo para foram estimados os valores L(E)C50 de 4,47mg/L e 11,85mg/L através do programa ECOSAR para posterior análise do risco ambiental. O L(E)C50 mais baixo encontrado neste nível pertence à Fluoxetina e é de 0,198mg/L, assim como 0,053mg/L para LOEC e 0,009mg/L para NOEC.

Após a análise cuidada nos 3 níveis tróficos, pode-se concluir que Fluoxetina parece ter um efeito mais forte sobre as algas do que em outros organismos aquáticos e de fato, dentre os ISRS, a Fluoxetina é a mais estudada na literatura científica e relatada como sendo a mais tóxica<sup>25</sup>. Também foi possível demonstrar que a Sertralina é um composto bastante tóxico para o meio ambiente, afetando principalmente os invertebrados. Os peixes expostos a concentrações mais elevadas de Sertralina mostraram uma diminuição da respiração e uma perda de coordenação dos movimentos<sup>33</sup>. A Fluvoxamina exibe mais toxicidade para as algas do que para os invertebrados pelos dados analisados da tabela 3. O Citalopram mostrou pelos dados evidenciados menor toxicidade nas algas e invertebrados, sendo o menos tóxico dos ISRSs<sup>25,33</sup>. Os estudos experimentais da toxicidade crónica e aguda para invertebrados, revelaram que os ISRSs provocam perturbações no comportamento reprodutor e a mortalidade aumentou com o aumento da concentração de cada ISRS<sup>33</sup>.

Adicionalmente, nas águas de superfície, existem cada vez mais compostos farmacêuticos e muitos deles compartilham o mesmo modo de ação, originando efeitos aditivos e sinérgicos decorrentes dessa mistura.

### **5.7. Cálculo Concentração Prevista de Não-Efeito (PNEC)**

O cálculo da PNEC em organismos não-alvo, para cada ISRSs e para os 3 níveis tróficos é indispensável para a avaliação de risco ambiental. Uma vez que há uma exposição crónica dos organismos não alvo a estes contaminantes, devem favorecer-se os dados de ecotoxicidade crónica para a avaliação de risco ambiental.

O uso de dados toxicológicos crónicos para a análise do risco ambiental na realidade, raramente acontece, já que são escassos na literatura científica ao contrário do que acontece nos dados de toxicidade aguda. Assim, a abordagem generalizada é o uso dos dados de curto prazo (EC50 ou LC50) para calcular PNECs. Quando não há dados experimentais disponíveis, os valores de L(E)C50 são estimados utilizando o ECOSAR 2.02. O cálculo da concentração prevista de não-efeito foi realizado, usando os dados de toxicidade obtidos pela literatura científica (Tabela 4).

Tabela 4- Cálculo das Concentrações Previstas de Não-Efeito (PNECs)

	NOEC/ L(E)C50/ LOEC (mg/L)	FS	PNEC Algas (ng/L)	NOEC/ L(E)C50/ LOEC (mg/L)	FS	PNEC Inverteb rados (ng/L)	NOEC/ L(E)C50/ LOEC (mg/L)	FS	PNEC Peixes (ng/L)
Citalopram	1,6 <sup>a,d</sup>	1000	1600	3,90 <sup>a,d</sup>	1000	3900	4,47 <sup>b,d</sup>	1000	4470
	s.d.			20 <sup>a,d</sup>	1000	20000	s.d.		
	s.d.			0,80 <sup>a,e</sup>	10	80000	s.d.		
	s.d.			4,00 <sup>a,c</sup>	10	400000	s.d.		
	s.d.			4,05 <sup>a,c</sup>	50	81000	s.d.		
Fluoxetina	0,024 <sup>a,d</sup>	1000	24	0,234 <sup>a,d</sup>	1000	234	7,5 <sup>a,d</sup>	1000	7500
	0,093 <sup>a,d</sup>	1000	93	0,51 <sup>a,d</sup>	1000	510	0,705 <sup>a,d</sup>	1000	705
	0,0136 <sup>a,c</sup>	50	272	0,056 <sup>a,e</sup>	10	5600	0,198 <sup>a,d</sup>	1000	198
	s.d.			0,089 <sup>a,e</sup>	10	8900	2,0 <sup>a,e</sup>	10	200000
	s.d.			0,112 <sup>a,c</sup>	10	11200	0,009 <sup>a,e</sup>	10	900
	s.d.			0,447 <sup>a,c</sup>	50	8940	0,053 <sup>a,c</sup>	10	5300
	s.d.			0,0001 <sup>a,c</sup>	50	2	s.d.		
	s.d.			0,031 <sup>a,c</sup>	10	3100	s.d.		
s.d.			0,0089 <sup>a,e</sup>	10	890	s.d.			
Fluvoxamina	0,062 <sup>a,d</sup>	1000	62	0,84 <sup>a,d</sup>	1000	840	11,85 <sup>b,d</sup>	1000	11850
	4,0028 <sup>a,d</sup>	1000	4002,8	13 <sup>a,d</sup>	1000	13000			
	s.d.			0,366 <sup>a,e</sup>	10	36600	s.d.		
	s.d.			0,043 <sup>a,c</sup>	50	860	s.d.		
	s.d.			1,466 <sup>a,c</sup>	10	146600	s.d.		
Paroxetina	0,14 <sup>a,d</sup>	1000	140	0,58 <sup>a,d</sup>	1000	580	5,12 <sup>a,d</sup>	1000	5120
	s.d.			2,5 <sup>a,d</sup>	1000	2500	2,0 <sup>a,c</sup>	10	200000
	s.d.			0,022 <sup>a,e</sup>	10	2200			
	s.d.			0,44 <sup>a,e</sup>	10	44000	s.d.		
	s.d.			s.d.			s.d.		
Sertralina	0,075 <sup>a,c</sup>	50	1500	0,12 <sup>a,d</sup>	1000	120	3,9 <sup>a,d</sup>	1000	3900
	0,05 <sup>a,e</sup>	10	5000	0,6 <sup>a,d</sup>	1000	600	0,38 <sup>a,d</sup>	1000	380
	0,043 <sup>a,d</sup>	1000	43	0,066 <sup>a,d</sup>	1000	66	1,0 <sup>a,e</sup>	10	100000
				0,6 <sup>a,c</sup>	50	12000			
	0,14 <sup>a,d</sup>	1000	140	0,009 <sup>a,e</sup>	10	900	0,1 <sup>a,e</sup>	10	10000
	s.d.			0,4 <sup>a,e</sup>	10	40000	0,32 <sup>a,c</sup>	50	6400
	s.d.			0,032 <sup>a,e</sup>	10	3200	s.d.		
	s.d.			0,045 <sup>a,c</sup>	10	4500	s.d.		
s.d.			0,1 <sup>a,c</sup>	10	1000	s.d.			

a Dados da literatura científica analisada; b Valor mais baixo L(E)C50 estimado pelo ECOSAR; c Concentração de Efeito observado mais baixo; d Concentração Letal (Efetiva) para 50% da População; e Concentração de Efeito Não-Observado

Após o cálculo do PNEC, analisou-se o nível trófico - alga, e foi possível verificar que a Fluoxetina apresenta o valor PNEC mais baixo de 24ng/L, seguido da Sertralina, com um valor de 43ng/L; depois a Fluvoxamina exibe, com um valor de 62ng/L; Paroxetina de 140 ng/L e, finalmente, o Citalopram, de 1600ng/L.

Relativamente os invertebrados, a tabela 4 mostra que Sertralina apresenta o valor da PNEC mais baixa 66 ng/L, seguido da Fluoxetina que apresenta um valor de 234ng/L; a Paroxetina, com um valor de 580ng/L, o Fluvoxamina de 840ng/L e, por último, o Citalopram, de 3900ng/L.

Para os peixes, os valores de PNEC de Citalopram e Fluvoxamina foram obtidos apenas com valores estimados do ECOSAR, devido à falta de dados na literatura científica. Neste nível o fármaco que apresenta maior toxicidade foi a Fluoxetina com um valor de 198ng/L para a PNEC, seguida da Sertralina 380ng/L, o Citalopram com 4470ng/L a Paroxetina com 5120ng/L e, finalmente, a Fluvoxamina 11850ng/L.

Através desta análise, conclui-se que a Fluoxetina apresenta os valores mais baixos de PNECs para algas e peixes, de 24ng/L e 198ng/L, respetivamente. Já para os invertebrados o fármaco que mostrou o valor PNEC mais baixo de 66ng/L, foi a Sertralina.

### 5.8. Avaliação do Risco Ambiental (ERA)

A avaliação do risco ambiental apoiou-se na Orientação da EMA sobre a avaliação dos riscos ambientais dos medicamentos para uso humano. Foi usada a abordagem tradicional, calculando os quocientes de risco (RQs) para cada nível trófico pela razão de CAMs mais elevada (para definir no pior cenário) nas amostras de águas e as PNECs mais baixas de cada fármaco<sup>3,16</sup>.

O RQ é um parâmetro essencial para a avaliação do impacto que cada fármaco provoca nos organismos aquáticos. É importante ter em conta que a escolha dos dados pode afetar o resultado<sup>3</sup>. Os valores dos RQs obtidos, estão representados na tabela 5, 6, 7.

Tabela 5- Concentrações ambientais medidas (CAMs) para afluentes de ETARs, PNECs e RQs para algas, invertebrados e peixes para os ISRSs estudados.

ISRSs	CAM (ng/L)	PNEC Algas (ng/L)	RQ (ng/L)	PNEC Invertebrados (ng/L)	RQ (ng/L)	PNEC Peixes (ng/L)	RQ (ng/L)
Citalopram	612	1600	0,38	3900	0,15	4470 <sup>a</sup>	0,13
Fluoxetina	3645	24	151,87	234	15,57	198	18,40
Fluvoxamina	1,7	62	0,027	840	0,002	11850 <sup>a</sup>	0,0001
Paroxetina	32228	140	230,2	580	55,56	5120	6,29
Sertralina	120	43	2,7	66	1,8	380	0,31

a valor de L(E)C50 estimado pelo ECOSAR

Tabela 6- Concentrações ambientais medidas (CAMs) para efluentes de ETARs, PNECs e RQs para algas, invertebrados e peixes para os ISRSs estudados.

ISRSs	CAM (ng/L)	PNEC Algas (ng/L)	RQ (ng/L)	PNEC Invertebrados (ng/L)	RQ (ng/L)	PNEC Peixes (ng/L)	RQ (ng/L)
Citalopram	430	1600	0,26	3900	0,11	4470 <sup>a</sup>	0,096
Fluoxetina	929	24	38,70	234	3,97	198	4,69
Fluvoxamina	0,8	62	0,012	840	0,0009	11850 <sup>a</sup>	0,00006
Paroxetina	1141	140	8,15	580	1,96	5120	0,22
Sertralina	87	43	2,02	66	1,31	380	0,22

a valor de L(E)C50 estimado pelo ECOSAR

Tabela 7- Concentrações ambientais medidas (CAMs) para outros meios aquáticos, PNECs e RQs para algas, invertebrados e peixes para os ISRSs estudados

<b>ISRSs</b>	<b>CAM (ng/L)</b>	<b>PNEC Algas (ng/L)</b>	<b>RQ (ng/L)</b>	<b>PNEC Invertebrado s (ng/L)</b>	<b>RQ (ng/L)</b>	<b>PNEC Peixes (ng/L)</b>	<b>RQ (ng/L)</b>
Citalopram	8000	1600	5	3900	2,05	4470 <sup>a</sup>	1,78
Fluoxetina	141	24	5,8	234	0,6	198	0,7
Fluvoxamina	4,6	62	0,07	840	0,005	11850 <sup>a</sup>	0,0003
Paroxetina	90	140	0,6	580	0,1	5120	0,01
Sertralina	49	43	1,1	66	0,7	380	0,1

a valor de L(E)C50 estimado pelo ECOSAR

Através da análise dos RQs obtidos pela CAMs para afluentes de ETARs, na tabela 5, foi possível verificar que 3 dos 5 fármacos estudados apresentam RQs superiores a 1, em pelo menos 2 níveis tróficos, Fluoxetina, Paroxetina e Sertralina, respectivamente.

O Citalopram para todos os níveis tróficos, apresenta RQs inferior a um. Contudo, um certo risco poderá ser esperado para substâncias com um RQ calculado para entre 0,1 e 1, como acontece nos 3 níveis tróficos. A Fluvoxamina, é o único fármaco encontrado em águas residuais, com RQ menor que 0,1 para todos os níveis tróficos; portanto, nenhum risco é esperado para este fármaco.

Os RQs calculados pelas CAMs para efluentes de ETARs (Tabela 6), a Fluoxetina, a Paroxetina e a Sertralina demonstram RQs superiores a 1, em pelo menos 2 níveis tróficos. Como se verificou na tabela 5 a Fluvoxamina, não apresenta qualquer risco para o meio aquático. O Citalopram apresenta um certo risco para 2 níveis pois tem um RQs de 0,26ng/L e 0,1ng/L, algas e invertebrados respetivamente.

As CAMs da tabela 6 foram referentes às águas de efluentes de ETARs, assim sendo podemos estimar as concentrações em águas de superfície, utilizando um fator de diluição de 10, como preconizado pela diretiva da EMA. Neste cenário, verifica-se nas águas de superfície que apenas a Fluoxetina fica com o RQs superior a 1, no nível trófico das algas e que existe uma possibilidade de impacto no meio aquático por parte da Paroxetina e Sertralina nos dois níveis tróficos, algas e invertebrados, respetivamente.

Os dados referentes á tabela 7, reforça a conclusão obtida nas tabelas 5 e 6 de que a Fluvoxamina não apresenta perigo para o ambiente. No entanto, o Citalopram possui um RQs superior a um, para os 3 níveis tróficos. A Fluoxetina e a Sertralina mostram um RQ superior a um, no nível trófico das algas.

Através dos resultados obtidos, foi possível verificar as diferenças entre os RQ dos diferentes meios aquáticos. Seria naturalmente expectável que os valores do RQ mais elevados fossem observados num afluente de uma ETAR, seguidos dos efluentes e dos outros meios aquáticos, visto que num afluente ainda vamos ter a degradação dos compostos e metabolitos na própria ETAR, baixando assim os valores RQ num efluente e por sua vez valores de RQ ainda mais baixos outros meios aquáticos, devido à aplicação do fator de diluição (10) nos efluentes para obter os RQ das águas de superfície.

Como foi referido anteriormente, os RQ são globalmente mais elevados nos afluentes de uma ETAR, como se verificou na Fluoxetina, Paroxetina e Sertralina em todos os níveis tróficos no entanto observou-se RQ mais levados nos compostos Citalopram e Fluvoxamina noutros meios aquáticos e os RQ nas águas de superfície são os mais importantes, pois é onde estão os organismos aquáticos.

Assim sendo, foi possível constatar para diferentes CAMs que 4 dos 5 antidepressivos mostram RQ superior a 1, em pelo menos 2 níveis tróficos, apresentando um risco ambiental inaceitável. Contudo os RQ que detêm mais importância para a ERA são os das águas de superfície evidenciados na tabela 7, já que é nesses meios aquáticos que estão presentes os organismos aquáticos. A presença continua destes compostos nas águas de superfície, expõem os organismos aquáticos aos seus efeitos nefastos durante vários estágios da vida ou mesmo várias gerações de organismos aquáticos, e tornando-se consequentemente um problema para a saúde pública.

A falta de estudos toxicológicos na literatura científica, nomeadamente os crónicos, limita esta avaliação de risco ambiental. No entanto, esta avaliação deve-se incluir na análise de risco-benefício para a autorização ou reavaliação de produtos farmacêuticos humanos, devendo essas informações ser sempre disponibilizadas publicamente<sup>30</sup>.



## 6. CONCLUSÃO

---

Os ISRSs como foi referido ao longo da monografia, têm como mecanismo de ação a modulação do neurotransmissor serotonina. Através da análise dos dados da literatura científica, verificou-se que a exposição crónica destes compostos nos compartimentos aquáticos evidencia riscos tremendos, promovendo efeitos tóxicos, uma vez que regulam uma ampla gama de sistemas fisiológicos nos organismos aquáticos. Foi possível demonstrar através da literatura disponível, que muitos dos estudos ecotoxicológicos consideram apenas o composto original, dando pouca atenção aos efeitos provocados pelos metabolitos do composto original.

De acordo com o último relatório da OCDE, o consumo de medicamentos antidepressivos cresceu exponencialmente na última década, com tendência a aumentar futuramente. Por isso, estes fármacos apresentam, FPEN superiores ao valor padrão sugerido pela diretriz da EMA. O aumento do consumo e novas indicações terapêuticas podem levar a dados significativamente diferentes de país para país, assim sendo é fundamental que a ERA seja realizada para cada um.

Portanto, verificou-se que é mais simples e seguro aplicar a abordagem CAM, devendo ser selecionada a concentração mais elevada para estabelecer o pior cenário possível. As CAMs analisadas em literatura científica, mostram valores até 32,228 $\mu\text{g/L}$  para a Paroxetina. Através da análise dos dados obtidos, verificou-se que 4 dos 5 antidepressivos analisados nesta monografia passariam para a fase II, pois verifica-se a possibilidade de impacto ambiental nos compartimentos aquáticos, já o composto Fluvoxamina, por apresentar valores de CAMs abaixo do estabelecido não representando um impacto ambiental. Dos 5 fármacos avaliados, 4 apresentam RQ maior que 1, em pelo menos dois níveis tróficos, algas e invertebrados. Além disso, mesmo quando se aplica o fator de diluição (10), nas CAMs para efluentes de ETARs para obter CAMs em águas de superfície, a Fluoxetina ainda tem RQ superior a 1, no nível trófico das algas, também a Paroxetina e a Sertralina evidenciam um possível risco, em pelo menos 2 níveis, algas e invertebrados respetivamente.

Como seria de esperar os RQ observados foram maioritariamente superiores para os afluentes das águas residuais, seguidos dos efluentes e dos outros meios aquáticos, à exceção do Citalopram e Fluvoxamina. Foi possível constatar, de todos os ISRSs estudados que a Fluoxetina, Sertralina e Citalopram foram os que apresentaram maior impacto para

todos os organismos, uma vez que apresentam valores de RQ superiores a 1 nas águas de superfície em certos níveis tróficos. Estes RQ são os que apresentam mais importância, já que é nas águas de superfície que estão presentes os organismos aquáticos colocando-os em risco, tornando-se conseqüentemente um problema para a saúde pública.

Em suma, foi possível constatar, que certos procedimentos da diretriz da EMA devem ser reavaliados, por forma a traduzir o que realmente acontece depois da AIM de um medicamento. A mesma diretriz deveria estipular a passagem diretamente para a fase II para certos medicamentos, pois existem fármacos que, em concentrações inferiores a  $0,01 \mu\text{g/L}$  podem promover efeitos tóxicos devido às suas propriedades ecotoxicológicas e características físico-químicas. Os antidepressivos estudados, apresentam numerosas propriedades ecotoxicológicas, mostrando-se possíveis poluentes emergentes e promovem o impacto ambiental no meio aquático, sendo então necessário uma maior monitorização e uma abordagem mais específica para este grupo farmacoterapêutico.

## 7. BIBLIOGRAFIA

---

1. Direção Geral de Saúde - Depressão e outras Perturbações Mentais Comuns. República Portuguesa (2017) 1–104. [Em linha] [Consult. 20 jun. 2018]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/ficheiros-de-upload-2013/dms2017-depressao-e-outras-perturbacoes-mentais-comuns-pdf.aspx>
2. Silva, L. J. G., Lino, C. M., Meisel, L. M., & Pena, A - Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) in the aquatic environment: An ecopharmacovigilance approach. *Science of the Total Environment*, 437,(2012)185–195.
3. Silva, L. J. G., Pereira, A. M. P.T., Meisel, L. M., Lino, C. M., & Pena, A. - A one-year follow-up analysis of antidepressants in Portuguese wastewaters: Occurrence and fate, seasonal influence, and risk assessment. *Science of the Total Environment*, 490, (2014) 279–287.
4. AGENCY, European Medicines - GUIDELINE ON THE ENVIRONMENTAL RISK ASSESSMENT OF MEDICINAL Products for Human use. December (2006) 1–12. doi: EMEA/CHMP/SWP/4447/00.
5. EUROPEU, Parlamento; EUROPEIA, Conselho Da União - DIRECTIVA 2001/83/CE DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 6 de Novembro de 2001 Que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano [Em linha]. Bruxelas, Bélgica : [s.n.], atual. 2001. [Consult. 4 jun. 2018]. Disponível em: <http://www.ceic.pt/documentos/20727/38724/Directiva+2001-83-CE+do+Parlamento+Europeu+e+do+Conselho+de+6+de+Novembro+2001/6bf813a2-e8c7-428d-a64a-8ac84f4fc92d>
6. INFARMED, I. P. - Procedimentos de autorização de introdução no mercado (AIM) [Em linha] [Consult. 4 jun. 2018]. Disponível em WWW:<URL:[http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/procedimentos\\_de\\_aim](http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/procedimentos_de_aim)
7. O CONSELHO DAS COMUNIDADES EUROPEIAS - REGULAMENTO (CEE) N° 2309/93 DO CONSELHO de 22 de Julho de 1993 que estabelece procedimentos comunitários de autorização e fiscalização de medicamentos de uso humano e veterinário e institui uma Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos. *Jornal Oficial das Comunidades Europeias*. 1993) 1–21.

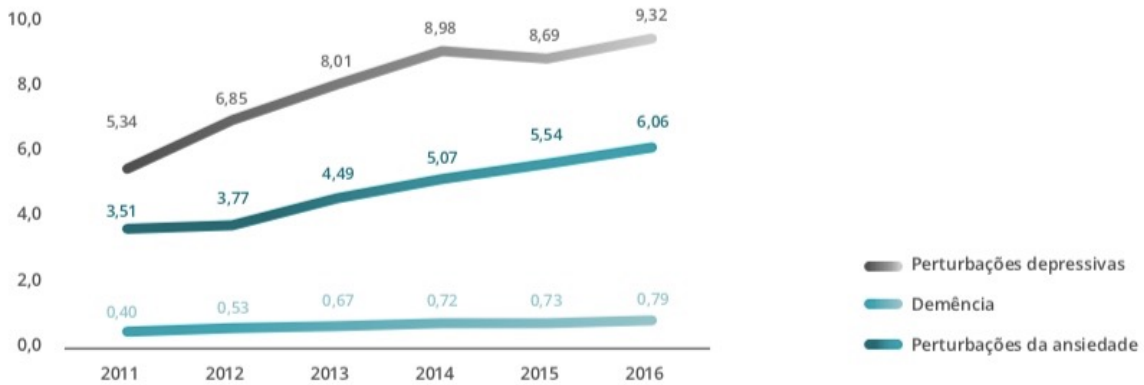
8. European Medicines Agency – Authorisation of medicines [Em linha] [Consult. 7 jun. 2018]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000109.jsp&mid=WC0b01ac0580028a47](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000109.jsp&mid=WC0b01ac0580028a47)
9. History ICH - [Em linha] [Consult. 10 jun. 2018]. Disponível em: <http://www.ich.org/about/history.html>
10. Mission ICH - [Em linha] [Consult. 10 jun. 2018]. Disponível em: <http://www.ich.org/about/mission.html>
11. ICH - International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use Overview of ICH June 2017 [Em linha] [Consult. 10 jun. 2018]. Disponível em: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ABOUT\\_ICH/Vision/OverviewOfICH-final\\_June2017.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ABOUT_ICH/Vision/OverviewOfICH-final_June2017.pdf)
12. Volume 2B Notice to Applicants Medicinal products for human use - European Commission. Jun (2006) 1-303 [Em linha] [Consult. 15 jun. 2018]. Disponível em: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/b/update\\_200805/ctd\\_05-2008\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf)
13. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Decreto-Lei n.º 97/2004 de 23 de Abril. Diário Da República. (2004)
14. AGENCY, European Medicines - COMMON TECHNICAL DOCUMENT FOR THE REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE: Organisation of common technical document. February (2004) 1-14 CPMP/ICH/2887/99
15. EUROPEIAS, Comissão Das Comunidades - Directiva 2001/83/CE, de 25 de junho. Jornal Oficial da União Europeia. Bruxelas, Bélgica. 2 (2003) 46–94.
16. PEREIRA, André M. P.T. - Risk assessment of human pharmaceuticals in the Portuguese aquatic environment. February (2017) 1–286.
17. Kummerer, K. - Pharmaceuticals in the Environment: Sources, Fate, Effects and Risks. Springer. (2008) 1–531.
18. Duman, R. S. - Pathophysiology of depression: The concept of synaptic plasticity. European Psychiatry. Eur Psychiatry (2002) 306–310.
19. Willner, P., Scheel-Krüger, J., & Belzung, C. (2013). The neurobiology of depression and antidepressant action. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 37(10), (2013) 2331–2371

20. Direção-Geral Da Saúde - Programa Nacional para a Saúde Mental. República Portuguesa (2017) 1-19 [Em linha] [Consult. 20 jun. 2018]. Disponível em: [https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:a2S3Ns\\_\\_R\\_0\]:https://www.dgs.pt/portal-da-estatistica-da-saude/diretorio-de-informacao/diretorio-de-informacao/por-serie-885309-pdf.aspx%3Fv%3D11736b14-73e6-4b34-a8e8-d22502108547+&cd=2&hl=pt-PT&ct=clnk&gl=pt](https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:a2S3Ns__R_0]:https://www.dgs.pt/portal-da-estatistica-da-saude/diretorio-de-informacao/diretorio-de-informacao/por-serie-885309-pdf.aspx%3Fv%3D11736b14-73e6-4b34-a8e8-d22502108547+&cd=2&hl=pt-PT&ct=clnk&gl=pt)
21. EU LUTO CONTRA A DEPRESSÃO - Tratamento para a Depressão [Em linha] [Consult. 26 jun. 2018]. Disponível em: <http://eulutocontraadepressao.eutimia.pt/para-todos/tratamento-para-a-depressao/>
22. RÉPUBLICA PORTUGUESA; INFARMED I.P. - Prontuário Terapêutico online [Em linha], atual. 2012. [Consult. 1 ago. 2017]. Disponível em: <http://app10.infarmed.pt/prontuario/frameprimeiracapitulos.html>
23. Calisto, V., & Esteves, V. I. - Psychiatric pharmaceuticals in the environment. *Chemosphere*, 77(10), (2009) 1257–1274.
24. DrugBank - [s.d.]
25. Silva, L. J. G., Pereira, A. M. P. T., Meisel, L. M., Lino, C. M., & Pena, A.- Reviewing the serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) footprint in the aquatic biota: Uptake, bioaccumulation and ecotoxicology. *Environmental Pollution*, 197, (2015) 127–143.
26. Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos - Relatório Final: A Ocorrência Ambiental, o Destino e a Ecotoxicidade de Inibidores Selectivos de Recaptação de Serotonina (ISRSs) em Ambientes Aquáticos [Em linha] [Consult. 30 jun. 2018]. Disponível em: [https://cfpub.epa.gov/ncer\\_abstracts/index.cfm/fuseaction/display.abstractDetail/abstract/1755/report/F](https://cfpub.epa.gov/ncer_abstracts/index.cfm/fuseaction/display.abstractDetail/abstract/1755/report/F)
27. Chemsafetypro - Toxicologia e Avaliação de Risco [Em linha] [Consult. 30 jun. 2018]. Disponível em: [http://www.chemsafetypro.com/Topics/CRA/Water\\_Solubility.html](http://www.chemsafetypro.com/Topics/CRA/Water_Solubility.html)
28. Chemsafetypro - Toxicologia e Avaliação de Risco [Em linha] [Consult. 30 jun. 2018]. Disponível em: [http://www.chemsafetypro.com/Topics/CRA/n-Octanol\\_Water\\_Partition\\_Coefficient\\_Kow.html](http://www.chemsafetypro.com/Topics/CRA/n-Octanol_Water_Partition_Coefficient_Kow.html)
29. Chemsafetypro - Toxicologia e Avaliação de Risco [Em linha] [Consult. 30 jun. 2018]. Disponível em: [http://www.chemsafetypro.com/Topics/CRA/Soil\\_Adsorption\\_Coefficient\\_Kd\\_Koc.html](http://www.chemsafetypro.com/Topics/CRA/Soil_Adsorption_Coefficient_Kd_Koc.html)

30. Minguez, L., Farcy, E., Ballandonne, C., Lepailleur, A., Serpentine, A., Lebel, J., ... Halm-lemeille, M. - Chemosphere Acute toxicity of 8 antidepressants: What are their modes of action? *Chemosphere*, 108, (2014) 314–319.
31. Snyder, S., Lue-Hing, C., Cotruvo, J., Drewes, J. E., Eaton, A., Pleus, R. C., & Schlenk, D. - Pharmaceuticals in the Water Environment. National Association of Clean Water Environment (NACWA) and Association of Metropolitan Water Agencies (AMWA), 1-38.
32. Pereira, A. M. P.T., Silva, L. J. G., Lino, C. M., Meisel, L. M., & Pena, A. - A critical evaluation of different parameters for estimating pharmaceutical exposure seeking an improved environmental risk assessment. *Science of the Total Environment*, (2017) 226–236.
33. Santos, L. H. M. L. M., Araújo, A. N., Fachini, A., Pena, A., Delerue-Matos, C., & Montenegro, M. C. B. S. M. - Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. *Journal of Hazardous Materials*, 175, (2010) 45–95.

## 8. ANEXOS

### 8.1. I - Informação de suporte, ISI



Nota: Código ICPC-2:P76. Código SIM@SNS: MOR206.01 FL

Fonte: SPMS/SIARS (dados 2011-2014) e SIM@SNS (dados 2015-2016)

ISI Gráfico I- Proporção de utentes com registo de perturbações depressivas, entre os utentes inscritos ativos em Cuidados de saúde primários (%), Portugal Continental 2011-2016

### 8.2. II - Informação de Suporte, ISI I

	DDD consumidas				
	2012	2013	2014	2015	2016
<b>Estimulantes inespecíficos do Sistema Nervoso Central</b>					
Metilfenidato	5.230.531	6.515.293	7.417.042	7.778.677	7.570.163
<b>Psicofármacos</b>					
Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos	262.409.042	279.682.685	285.221.543	285.002.965	283.957.914
Antipsicóticos	38.503.145	41.155.475	43.538.359	45.216.745	46.541.333
Antidepressores	263.414.234	298.819.043	325.867.308	341.604.888	358.197.748

Fonte: CCF (Centro de Conferência de Faturas)

ISII Tabela 2- Consumo de medicamentos estimulantes inespecíficos do Sistema Nervoso Central e Psicofármacos (Por Embalagem) | 2012-2016

	Quantidade de embalagens prescritas				
	2012	2013	2014	2015	2016
<b>Estimulantes inespecíficos do Sistema Nervoso Central</b>					
Metilfenidato	-	163.504	339.966	385.759	377.331
<b>Psicofármacos</b>					
Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos	-	7.345.279	12.011.514	12.868.760	12.971.342
Antipsicóticos	-	2.146.672	3.871.060	4.457.535	4.863.952
Antidepressores	-	5.556.092	9.617.464	10.973.517	11.795.898

Fonte: CCF (Centro de Conferência de Faturas)

ISII Tabela I- Consumo de medicamentos estimulantes inespecíficos do Sistema Nervoso Central e Psicofármacos (Por DDD) | 2012-2016