

Filipa Isabel Rosa Gregório

# Monotorização de Anti-inflamatórios Não Esteróides em Águas: Ocorrência e Toxicidade

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Angelina Lopes Simões Pena e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Filipa Isabel Rosa Gregório, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009009312, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

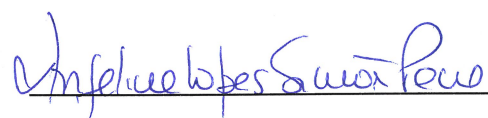
Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 17 de Julho de 2014.

---

(Filipa Isabel Rosa Gregório)

**A Orientadora,**

Handwritten signature in blue ink, reading "Angelina Pena".

(Professora Doutora Angelina Pena)

**A Aluna,**

---

(Filipa Isabel Rosa Gregório)

## Resumo

Estudos de avaliação do mercado farmacêutico, revelam que habitualmente os fármacos mais consumidos em Portugal são os Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINEs), Analgésicos, Antibióticos, Anti-Dislipidémicos, Anti-Hipertensores e Hormonas. <sup>[1]</sup>

Com este crescente consumo, há, conseqüentemente, uma maior emissão de resíduos para o meio ambiente, principalmente para o meio aquático. Tem vindo a aumentar a preocupação relativa à presença destes compostos no ambiente, e como consequência, têm sido realizados cada vez mais estudos, como o objectivo de avaliar os riscos daí inerentes. <sup>[2]</sup>

Em suma, a ocorrência e destino de fármacos no ambiente aquático, assim como a qualidade da água são uma preocupação a nível mundial, vindo a ser reconhecida como um problema emergente.

Os AINEs devido ao seu elevado consumo para o tratamento da dor moderada e crónica, assim como de doenças reumáticas, são dos principais fármacos contaminantes encontrados nas águas residuais, de superfície, subterrâneas e mesmo em águas para consumo, existindo em concentrações na ordem dos mg/l. Com a realização deste trabalho pretendo fazer uma abordagem mais detalhada sobre a ocorrência e toxicidade destes compostos uma vez que é um tema bastante actual e pertinente.

## **Abstract**

Evaluation studies of the pharmaceutical market, show that the drugs most consumed in Portugal are usually the Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs), analgesics, antibiotics, anti-dyslipidemic, antihypertensive and Hormones. <sup>[1]</sup>

With this growing consumption, there is consequently a greater emission of pharmaceutical residues to the environment, especially to the aquatic environment. Concern regarding the presence of these compounds in the environment has been increasing, and as a result, more and more studies have been conducted as to assess the risks that entails. <sup>[2]</sup>

In short, the occurrence and destiny of pharmaceuticals to the aquatic environment, as well as water quality are a concern at global level, which has been recognized as an emerging problem.

Due to their high consumption for the treatment of moderate and chronic pain as well as rheumatic diseases, NSAIDs drugs are the main pollutants found in wastewater, surface water, groundwater and even in waters for human consumption, there being at concentrations of the order of mg/l. With this work there is an intention to do a more comprehensive discussion of the occurrence and toxicity of these compounds since it is a very up-to-date and relevant subject.

## Índice

|   |    |
|---|----|
| Resumo.....                                       | 1  |
| Abstract.....                                     | 2  |
| Lista de Abreviaturas.....                        | 4  |
| Introdução.....                                   | 5  |
| 1. Consumo de fármacos .....                      | 7  |
| 1.1. Consumo de fármacos em Portugal.....         | 7  |
| 2. Legislação – Risco ambiental dos fármacos..... | 9  |
| 3. Fármacos no ambiente .....                     | 11 |
| 3.1. Contaminação ambiental.....                  | 11 |
| 3.2. Destino ambiental dos fármacos.....          | 12 |
| 3.3. Compostos detectados .....                   | 13 |
| 4. VALORMED .....                                 | 14 |
| 5. Anti-inflamatórios Não Esteróides.....         | 15 |
| 5.1. Ibuprofeno.....                              | 16 |
| 5.2. Diclofenac.....                              | 17 |
| 5.3. Naproxeno .....                              | 17 |
| 6. Estudos de monitorização no ambiente.....      | 18 |
| 6.1. Ibuprofeno.....                              | 18 |
| 6.2. Diclofenac.....                              | 19 |
| 6.3. Naproxeno .....                              | 19 |
| 7. Estudos de ecotoxicidade .....                 | 20 |
| 7.1. Ibuprofeno.....                              | 20 |
| 7.2. Diclofenac.....                              | 22 |
| 7.3. Naproxeno .....                              | 23 |
| Conclusão e Perspectivas Futuras.....             | 24 |
| Bibliografia .....                                | 25 |

## **Lista de Abreviaturas**

**AIM** – Autorização de Introdução no Mercado

**AINEs** – Anti-inflamatórios Não Esteróides

**CE** – Comissão Europeia

**COX** – Cicloxigenase

**EMA** – Agência Europeia do Medicamento

**ETARs** – Estações de tratamento de Águas Residuais

**ISoP**– Sociedade Internacional de Farmacovigilância

**INFARMED** – Autoridade Nacional do Medicamento e Produto de Saúde, I.P.

**UE** – União Europeia

## Introdução

Segundo o estatuto do medicamento, entende-se por medicamento “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma acção farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”.<sup>[3]</sup>

Actualmente, em Portugal, verifica-se um aumento no consumo de medicamentos, de forma a diminuir o impacto das doenças e a aumentar a qualidade e a esperança de vida dos indivíduos. Os mais consumidos habitualmente são os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), analgésicos, antibióticos, reguladores lipídicos, anti-hipertensores e hormonas.<sup>[1]</sup> Com este crescente consumo, há, conseqüentemente, uma maior emissão de resíduos para o meio ambiente, principalmente para o meio aquático.

Os compostos farmacêuticos são eliminados pelo organismo humano, havendo uma parte que é excretada nas fezes e na urina sob a forma inalterada ou de metabolitos. Conseqüentemente constituem um perigo para o ambiente uma vez que não são completamente removidos pelos tratamentos a que estão sujeitos nas estações de tratamento de águas residuais (ETARs).<sup>[2, 4, 6, 9, 11]</sup>

Os medicamentos, como contaminantes emergentes, têm propriedades particulares, uma vez que são desenhados para exercer um efeito biológico, serem persistentes, utilizarem o transporte activo no acesso intracelular, terem facilidade de penetração das barreiras biológicas e exercerem acção farmacológica mesmo em baixas quantidades, exercendo acções distintas de acordo com a espécie animal e respectivas vias metabólicas envolvidas. Têm também uma grande capacidade de persistência ambiental e podem ocorrer efeitos de bioacumulação.<sup>[2, 5, 6, 8, 9, 11]</sup>

Inúmeros estudos realizados nos últimos anos têm demonstrado que as ETARs são as principais fontes de emissão de contaminantes. Verificou-se, nesses estudos, que há apenas uma remoção parcial dos fármacos pelos processos convencionais de tratamento de águas residuais utilizados nessas estações.<sup>[5, 8, 11, 12, 13]</sup> Este facto é consequência dos processos de tratamento de águas residuais, serem principalmente direccionados para a remoção dos poluentes que se encontram em maiores concentrações, como é o caso de matéria orgânica facilmente biodegradável, sólidos suspensos, nutrientes e microorganismos, não se revelando



muito eficazes na remoção de poluentes emergentes, como é o caso dos compostos farmacêuticos. <sup>[14, 15]</sup>

A qualidade da água é uma das grandes preocupações actuais, em particular, a ocorrência e destino de fármacos no ambiente aquático, deste modo, nas últimas décadas, tem vindo a ser reconhecido como um dos problemas emergentes a nível de saúde pública. Nos últimos anos houve um enorme avanço a nível do desenvolvimento de metodologias, que permitiram a quantificação destes compostos em baixas concentrações ( $\mu\text{g L}^{-1}$  -  $\text{ng L}^{-1}$ ) em amostras ambientais, águas, solos, e brota. <sup>[5,7]</sup>

Desde o início dos anos 90 que tem vindo a aumentar a preocupação relativa à presença destes compostos no ambiente, e como consequência, têm sido realizados cada vez mais estudos, como o objectivo de avaliar os riscos daí inerentes. <sup>[4]</sup> Apesar das concentrações de compostos farmacêuticos detectados no meio hídrico serem vestigiais, o efeito na saúde humana ainda não está completamente avaliado. No entanto, a sua introdução continuada poderá, a longo prazo, constituir um potencial risco tanto para organismos aquáticos, como para o Homem.

A Sociedade Internacional de Farmacovigilância (ISoP) tem tido um papel muito activo sobre esta temática e a ecofarmacovigilância é hoje em dia considerada como uma parte integrante da farmacovigilância. Segundo o regulamento (UE) N° 1235/2010, “a poluição das águas e dos solos por resíduos farmacêuticos constitui um problema ambiental novo. Os Estados-Membros deverão estudar medidas para fiscalizar e avaliar o risco de efeitos desses medicamentos para uso humano sobre o ambiente, incluindo aqueles que possam ter incidência na saúde pública. <sup>[35]</sup>

Com base, nomeadamente, nos dados recebidos da Agência Europeia do Ambiente e dos Estados-Membros, a Comissão deverá elaborar um relatório sobre as dimensões do problema e avaliar a necessidade de alterar a legislação da União Europeia (UE) sobre medicamentos para uso humano ou outra legislação aplicável. <sup>[35]</sup>

Diversos estudos realizados, na última década, revelam que os AINEs são dos principais fármacos contaminantes encontrados nas águas residuais, de superfície, subterrâneas e mesmo em águas para consumo, verificando-se concentrações na ordem dos  $\text{mg/l}$ . Este facto pode ser devido a este grupo terapêutico ser largamente usado no tratamento de dor moderada e crónica e no tratamento de doenças reumáticas.

## I. Consumo de fármacos

Os medicamentos para consumo humano englobam uma grande variedade de compostos bioactivos com estruturas químicas, funções, comportamentos e actividades muito diversas que são utilizados com a finalidade de prevenir, diagnosticar e tratar doenças em seres humanos.

Actualmente, a nível mundial, verifica-se uma enorme expansão do mercado farmacêutico, reflectindo-se no aumento do consumo de fármacos. Estima-se que por ano, a média mundial de consumo *per capita* de produtos farmacêuticos seja cerca de 15 g, embora nos países desenvolvidos, este valor se possa situar entre 50 e 150g, devido a uma maior disponibilidade de recursos públicos e privados para financiamento da farmacoterapia. Entre os vários países, o consumo de compostos farmacêuticos pode variar não só devido às práticas médicas aplicadas e à prevalência de certas doenças mas também devido aos recursos existentes em cada país. [29, 30]

### I.1. Consumo de fármacos em Portugal

Anualmente são publicadas estatísticas, pelo Autoridade Nacional do Medicamento e Produto de Saúde, I.P. (INFARMED), relativas ao consumo de medicamentos por parte dos portugueses. Através da observação dos dados publicados é possível saber quais os grupos terapêuticos e substâncias activas mais vendidos em Portugal, assim como a evolução dos hábitos de consumo do país ao longo dos anos.

Na Fig. 1 é possível observar a evolução do mercado de medicamentos do SNS desde 2009 até 2013, através da comparação do número de embalagens consumidas e da taxa de crescimento correspondente observada nos diferentes anos. Já na Fig. 2 encontra-se representado, de forma esquemática, as 23 substâncias activas mais vendidas no SNS, no ano de 2011, dando uma noção dos hábitos de consumo dos portugueses.

| Ano  | Embalagens  | Taxa de Crescimento |
|------|-------------|---------------------|
| 2009 | 137.471.454 | -                   |
| 2010 | 140.060.245 | 1.9%                |
| 2011 | 139.874.202 | -0.1%               |
| 2012 | 140.023.459 | 0.1%                |
| 2013 | 149.086.454 | 6.5%                |

Fig. 1 - Evolução do mercado de medicamentos do SNS entre 2009 e 2013. [33, 34, 35]

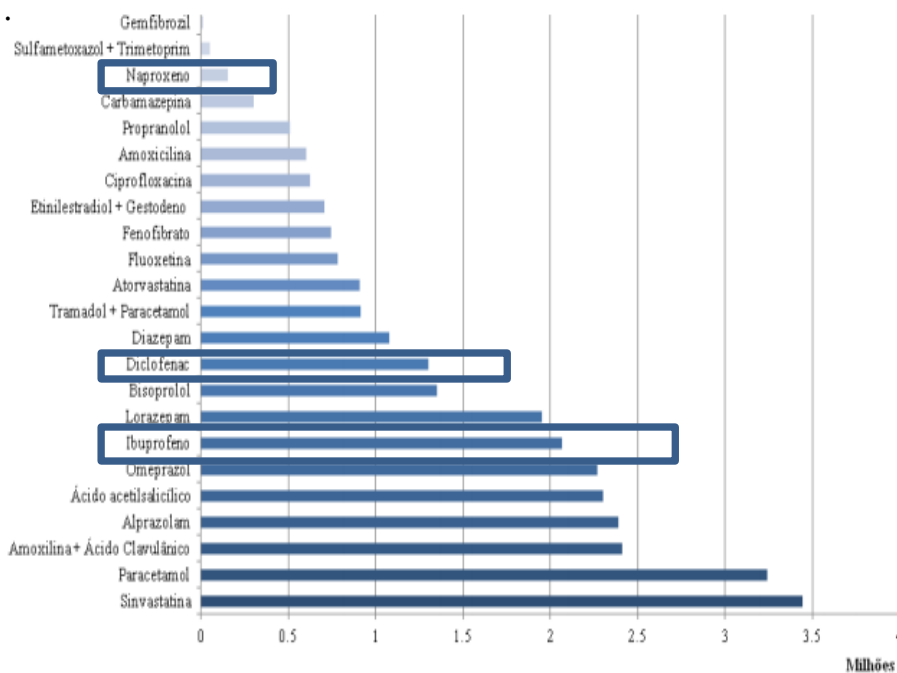


Fig. 2- Fármacos mais vendidos no Serviço Nacional de Saúde de Portugal em 2011. [33]

Ao analisar os dados anteriores podemos constatar que ao longo dos últimos a evolução do mercado tem sido de crescimento, com excepção do ano de 2011, em que ocorreu um ligeiro decréscimo. Deste modo, podemos concluir que nos últimos anos o consumo de fármacos em Portugal tem aumentado.

Tomando como ponto de referência o ano de 2011 e segundo as estatísticas apuradas pelo INFARMED, a substância activa com maior número de embalagens vendidas em Portugal foi a sinvastatina, um anti-dislipidémico, seguido do paracetamol, um analgésico, e da amoxicilina com ácido clavulânico, um antibiótico. Outros fármacos como é o caso dos

AINEs ibuprofeno, diclofenac e naproxeno apresentam também uma percentagem de vendas muito significativa.

Os estudos de análise de mercado de medicamentos apresentam uma elevada importância pois permitem determinar quais as substâncias activas mais consumidas. Como se verifica um elevado consumo de anti-inflamatórios é possível direccionar, de forma mais específica, as diferentes análises que avaliam a ocorrência e persistência destes compostos no meio ambiente.

## 2. Legislação – Risco ambiental dos fármacos

Segundo o Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto, para a obtenção de autorização de introdução no mercado (AIM) de qualquer medicamento, é necessária a apresentação de provas que justifiquem medidas de segurança ou preventivas relativamente ao armazenamento dos medicamentos e à sua eliminação. <sup>[20]</sup>

A exigência de avaliação dos riscos ambientais como requisito à obtenção de autorização de introdução no mercado, foi introduzida pela primeira vez na directiva Europeia 92/18/EEC, para fármacos de uso veterinário. Para este efeito, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) publicou uma “Nota de Orientação”, onde são estabelecidas directrizes para avaliar o risco ambiental dos fármacos de uso veterinário. A Comissão Europeia publicou posteriormente a Directiva 2001/83/EC que foi depois alterada pela Directiva 2004/27/EC, onde estabelece que a AIM para novos medicamentos de uso humano deve ser acompanhada de uma avaliação do risco ambiental, cujas directrizes são estabelecidas pela EMA. <sup>[2]</sup>

Esta avaliação tanto para fármacos de uso humano como veterinário é feita em duas fases. Na primeira é estimada a exposição ambiental dos fármacos e dos seus metabolitos e na segunda avalia-se o destino destes, assim como os seus efeitos no ambiente. É importante referir que os fármacos de uso humano apenas necessitam dos estudos pertencentes à segunda fase, quando a concentração ambiental prevista nas águas superficiais é igual ou superior a 0,01 µg.L<sup>-1</sup>. Contudo, em alguns casos, este limite não é aplicável, uma vez que alguns fármacos podem afectar a reprodução dos seres vivos mesmo em concentrações inferiores a 0,01 µg.L<sup>-1</sup>. Estas substâncias devem entrar na segunda fase e devem ser desenvolvidas estratégias de avaliação do seu potencial risco, englobando o seu mecanismo de acção específico. Nestes casos, candidato de AIM deve justificar todas as acções tomadas.

[2, 20, 46]

Na legislação actual, existe uma lacuna relativa à contaminação ambiental por produtos farmacêuticos. Este facto deve-se à insuficiência de dados disponíveis que permitam traçar um perfil de contaminação preciso, de forma a ser possível tirar conclusões mais concretas. Os estudos conclusivos relativamente a toxicidade crónica são bastante escassos, o que torna impossível de inferir o risco a longo prazo dos fármacos e dos seus metabolitos no meio ambiente.

Para além da legislação anteriormente referida, existe também legislação relativa às substâncias prioritárias no domínio da política da água, a Directiva 2013/39/EU, que altera as Directivas 2000/60/CE e 2008/105/CE. Esta Directiva refere que “a contaminação das águas e dos solos por resíduos farmacêuticos constitui uma preocupação ambiental nova. A avaliação e o controlo do risco dos medicamentos para o meio aquático, ou por intermédio deste, deverão ter em devida consideração os objectivos ambientais da União Europeia. A fim de atender a esta preocupação, a Comissão deverá estudar os riscos dos efeitos ambientais dos medicamentos e fornecer uma análise da pertinência e eficácia do quadro legislativo vigente na protecção do meio aquático e da saúde humana por intermédio do meio aquático”.<sup>[44]</sup>

É igualmente importante referir que segundo esta última Directiva “a Comissão estabelece uma lista de vigilância das substâncias para as quais devem ser recolhidos, em toda a União, dados de monitorização a fim de servirem de base a futuros exercícios de estabelecimento de prioridades”. “Esta primeira lista de vigilância deve conter um número máximo de 10 substâncias ou grupos de substâncias e deve indicar, para cada substância, as matrizes para a monitorização e o eventual método de análise, que não deve implicar custos excessivos.” “As substâncias a incluir na lista de vigilância devem ser seleccionadas de entre aquelas em relação às quais a informação disponível indique que podem representar um risco significativo, a nível da União, para o meio aquático, ou por intermédio deste, e para as quais os dados de monitorização sejam insuficientes.”<sup>[44]</sup>

O diclofenac (CAS 15307-79-6), o 17-beta-estradiol (E2) (CAS 50-28-2) e o 17-alfa-etinilestradiol (EE2) (CAS 57-63-6) são incluídos na primeira lista de vigilância a fim de recolher dados de monitorização para facilitar determinação das medidas adequadas para fazer face ao risco que essas substâncias constituem.”<sup>[44]</sup>

Ao analisar a Directiva 2013/39/EU é provado que o tema discutido neste trabalho se encontra bastante actual, sendo um problema emergente e urgente, inclusive com carácter de obrigatoriedade perante a lei, o que demonstra a importância da sua discussão.

### 3. Fármacos no ambiente

#### 3.1. Contaminação ambiental

Após a administração da maioria dos fármacos ocorre uma etapa denominada biotransformação, onde se formam metabolitos. Esta etapa é de extrema importância pois permite tornar os compostos hidrofóbicos mais polares e deste modo, são mais facilmente eliminados do organismo. Os metabolitos assim como os fármacos inalterados são excretados através das fezes e da urina atingindo directamente as redes de saneamento, onde são conduzidos até às ETARs. Apesar da relevância que apresenta, este não é o único mecanismo responsável pela introdução de fármacos no meio ambiente. [2, 20, 21, 22]

A eliminação incorrecta e voluntária de resíduos de medicamentos é uma das principais vias antropogénicas de contaminação ambiental. Este mecanismo de eliminação, pode ocorrer por deposição directa dos fármacos no esgoto, com posterior lançamento nas redes de saneamento até às ETARs, tal como acontece na excreção, ou por eliminação através do lixo comum, sendo depois enviado para o aterro, onde ocorre a formação de lixiviados que podem vir a contaminar o ambiente aquático. [20, 23]

Para além das vias de contaminação atrás citadas, existem outras importantes fontes de contaminação, como é o caso dos efluentes provenientes de instalações da indústria farmacêutica e dos hospitais; do estrume, composto por excrementos de animais que são utilizados como fertilizantes e que pode trazer algumas preocupações, uma vez que os animais são tratados com fármacos posteriormente excretados na urina e fezes; ou dos fármacos utilizados na aquacultura, que são incorporados nos organismos aquáticos ou directamente descarregados nos rios ou no mar. [2]

Em suma, as regiões urbanas contribuem largamente para esta contaminação devido à proximidade de hospitais e ETARs. Adicionalmente deve também ser considerada importante a contribuição de zonas rurais onde a pecuária e a aquacultura representam um importante modo de vida. [2]

Na figura seguinte encontra-se esquematizado a origem das possíveis fontes de contaminação ambiental, assim como o percurso percorrido pelos fármacos até atingirem o meio ambiente.

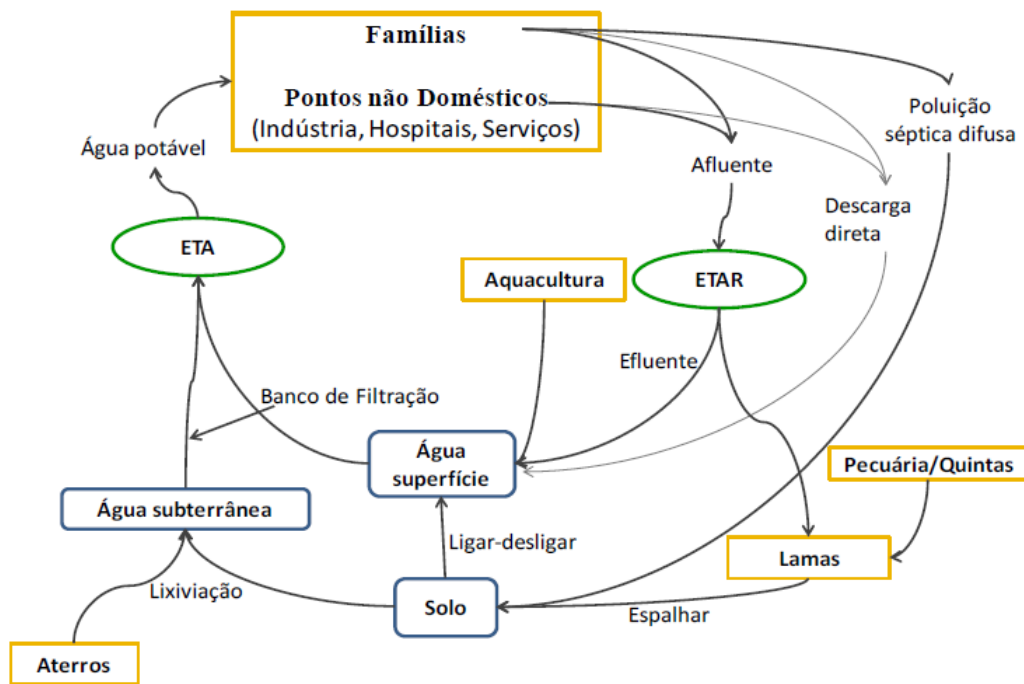


Fig. 3 - Origem e rotas possíveis dos fármacos. <sup>[16]</sup>

### 3.2. Destino ambiental dos fármacos

Como abordado anteriormente existem variadas formas de libertação dos fármacos e dos seus metabolitos no ambiente, em particular no meio aquático.

A maioria dos resíduos das águas residuais, incluindo aqueles onde os fármacos se encontram inseridos, passa pelas ETARs onde sofrem vários processos de tratamento que podem levar à eliminação dos fármacos. Este facto demonstra a importância destas estações na tentativa de diminuição do impacto negativo, que pode advir destes resíduos, tanto para o meio ambiente como para os seres vivos.

Nos últimos anos têm sido realizados estudos de avaliação da eficiência de remoção das ETARs, através da comparação entre a qualidade da água nos afluentes e efluentes. Estes estudos demonstram que não existe uma taxa de eliminação total destes contaminantes emergentes, ocorrendo de igual modo uma variação desta taxa entre substâncias. Para além disso, entre diferentes estações de tratamento também se verifica uma enorme variação na percentagem de remoção, o que pode ser explicado com base nas diferenças entre os processos de tratamento utilizados em cada ETAR e no seu funcionamento. <sup>[2, 24]</sup> É igualmente importante referir que apesar de um dado fármaco não ser detectado no efluente de uma ETAR, não significa que tenha sido completamente removido, uma vez que pode

apenas ter sido degradado nos seus metabolitos, que por sua vez irão contaminar as águas superficiais. [2]

Caso os fármacos não sejam removidos pelos processos de tratamento destas estações, irão atingir as águas superficiais e subterrâneas que ficarão, desta forma, expostas a estes compostos nocivos. Contudo também no ambiente aquático, os fármacos ficam sujeitos a processos de degradação, como é o caso da hidrólise, da volatilização, da fotodegradação, da acção de bactérias, entre outros. Estes processos podem influenciar tanto o comportamento como o destino dos fármacos e são controlados por diversos factores que estão relacionados tanto com as propriedades dos próprios fármacos, como, com as condições ambientais envolventes. [25, 26, 27]

A estrutura molecular, a polaridade, a solubilidade na água, a volatilidade e a persistência, são algumas das propriedades dos fármacos que influenciam o seu comportamento e destino ambiental. Relativamente às condições ambientais envolventes, as de maior importância no destino dos fármacos são a luz solar, a temperatura, o teor em matéria orgânica nos solos e sedimentos e o pH. [28]

Apesar de todos estes processos de degradação a que os fármacos ficam sujeitos e devido ao facto de estes compostos serem produzidos de forma a resistirem à degradação química/biológica, para assim exercerem o seu efeito terapêutico no organismo alvo, muitas vezes conseguem resistir e permanecer no meio ambiente com consequente detecção nas águas.

### **3.3. Compostos detectados**

Em todo o mundo têm vindo a ser detectados uma grande variedade de fármacos no ambiente. A figura seguinte representa um resumo das principais classes terapêuticas detectadas no ambiente, expressas em percentagem relativa, resultando de uma compilação de artigos publicados entre 1997 e 2009. [2]



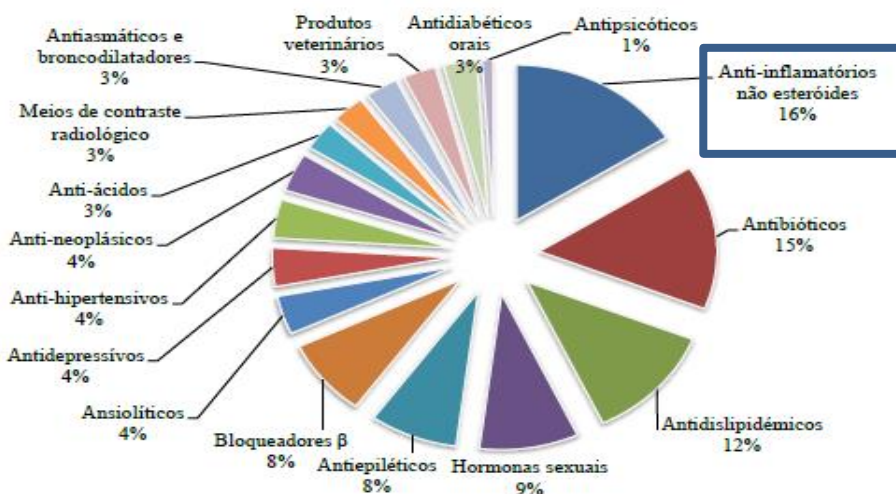


Fig. 4. - Resumo das principais classes terapêuticas detectadas no ambiente. [2]

Como se pode constatar através da observação da figura anterior, praticamente todas as classes farmacológicas já foram detectadas em diferentes amostras no ambiente.

De realçar que os grupos farmacoterapêuticos que apresentam uma maior percentagem relativa de detecção correspondem aos AINEs, aos antibióticos e aos anti-dislipídicos, este facto tem bastante relevância, pois tal como referido anteriormente, os fármacos pertencentes a estas classes são os mais consumidos em Portugal e em todo o mundo.

#### 4. VALORMED

Em 1999, foi criada uma sociedade sem fins lucrativos, a VALORMED, que tem a responsabilidade da gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso. Resultou da colaboração entre a Indústria Farmacêutica, Distribuidores e Farmácias em face da sua consciencialização para a especificidade do medicamento enquanto resíduo. [45]

A criação de um sistema de gestão deste tipo de resíduos veio responder ao desafio inadiável de implementar um sistema autónomo para a recolha e tratamento dos resíduos de medicamentos, conduzindo a um processo de recolha e tratamento seguros. Desta forma, evita-se que, por razões de saúde pública, estejam "acessíveis" como qualquer outro resíduo urbano. [45]

A intervenção da VALORMED abrange não apenas a recolha das embalagens vazias e produtos fora de uso entregues pelos cidadãos nas farmácias comunitárias ou gerados nas farmácias hospitalares, mas também das embalagens de medicamentos e produtos de uso veterinário provenientes das explorações agrícolas. <sup>[45]</sup>

Esta sociedade apresenta uma elevada importância pois permite diminuir uma das principais fontes de contaminação ambiental, a eliminação inadequada de fármacos. Para que efectivamente isso ocorra é necessário que haja uma maior consciencialização por parte das populações de forma a alterar certos hábitos de vida. <sup>[45]</sup>

## 5. Anti-inflamatórios Não Esteróides

Como apresentado nos dados anteriores, os anti-inflamatórios não esteróides são um dos grupos terapêuticos mais vendidos em Portugal e a principal classe a ser detectada no meio ambiente.

Os fármacos pertencentes a este grupo têm como principal função o controlo da inflamação e apresentam como mecanismo de acção com maior relevo a inibição de ambas as isoformas da cicloxigenase, Cicloxigenase-1 (COX-1) e Cicloxigenase-2 (COX-2), ou apenas de uma, envolvidas na síntese de prostaglandinas a partir do ácido araquidónico e deste modo, através da sua inibição, é possível o controlo da inflamação e da dor. <sup>[36]</sup>

A isoforma COX-1 induz a produção de prostaglandinas envolvidas na regulação de funções fisiológicas como é o caso da protecção da mucosa gástrica, da homeostasia renal ou da função plaquetária. Por seu lado a isoforma COX-2 é expressa em resposta a estímulos inflamatórios sendo, portanto responsável pela formação das prostaglandinas associadas à resposta inflamatória. Tais evidências sugerem que a inibição da COX-2 é responsável pelos efeitos terapêuticos dos AINEs, enquanto que a inibição da COX-1 é responsável pela toxicidade desses agentes. <sup>[37]</sup>

Para além da inibição das cicloxigenases, entre as acções dos AINEs incluem-se a interferência com a adesão dos neutrófilos às células endoteliais, a interferência com a activação dos neutrófilos, a diminuição da expressão de moléculas sinalizadoras dos locais de migração leucocitária, a prevenção da expressão da sintetase induzível do monóxido de azoto e a facilitação da apoptose. <sup>[36]</sup>

Apesar de todos estes mecanismos de acção, como referido anteriormente, a sua principal acção é a que resulta da inibição da síntese de prostaglandinas, a qual também é

Monotorização de Anti-inflamatórios Não Esteróides em Águas:  
Ocorrência e Toxicidade  
responsável por efeitos indesejáveis, fundamentalmente gastrointestinais e renais. Contudo, a sensibilidade das cicloxigenases aos AINEs é bastante variável de tecido para tecido. [36]

A nível aquático, já foi detectada, em peixes, uma cicloxigenase semelhante à COX-2 humana, que pode, deste modo, se tornar um potencial alvo deste grupo terapêutico. [10, 22]

Seguidamente farei uma abordagem sobre alguns fármacos pertencentes a esta classe terapêutica, cujo consumo é bastante elevado em todo o mundo e que já foram detectados em diversas amostras de água.

## 5.1. Ibuprofeno

O ibuprofeno é um AINE derivado do ácido propiónico e o terceiro mais consumido no mundo. [38] Em Portugal, é um dos medicamentos mais vendidos, estimando-se que haja um consumo anual de cerca de 2 milhões de embalagens. O seu elevado consumo deve-se ao facto de a dosagem mais baixa não ser sujeita a receita médica e haver uma grande variação entre as doses terapêuticas. [33]

É principalmente utilizado na dor, ligeira a moderada, e na inflamação em doenças reumáticas e outras afecções músculo-esqueléticas. [36]

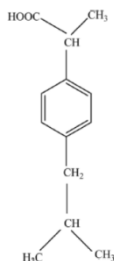


Fig. 5 - Estrutura molecular do ibuprofeno.

Este fármaco apresenta uma excreção muito significativa, cerca de 70-80% da dose terapêutica, podendo ser excretado como composto primário (livre ou conjugados) ou sob a forma de metabolitos. Aproximadamente 10% refere-se à forma inalterada, 9% é excretado na forma de hidroxibuprofeno, 17% como glucoronida de hidroxibuprofeno, e a restante percentagem é alocada a outros metabolitos. [22]

## 5.2. Diclofenac

O diclofenac é uma substância activa com elevado consumo mundial, que devido às suas características farmacológicas é utilizado em diversos medicamentos. Estima-se que o seu consumo mundial seja de centenas de toneladas anuais, sendo um dos compostos mais vendidos em Portugal, com uma média anual de cerca de quase 2 milhões de embalagens consumidas. <sup>[33, 40]</sup>

Este composto é o principal derivado do ácido acético, sendo um AINE utilizado na dor, ligeira a moderada, e inflamação em doenças reumática e outras afecções musculo-esqueléticas. <sup>[36]</sup> Apesar de ser um dos fármacos mais consumidos a nível mundial os seus efeitos adversos gastrointestinais, cardiovasculares, hepáticos e até mesmo renais, são bastante preocupantes e perigosos, o que fez com que este fármaco fosse colocado pela EU na lista de substâncias perigosas.

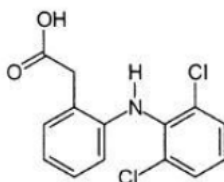


Fig. 6 - Estrutura molecular do diclofenac.

Cerca de 1% de diclofenac é excretado sob a sua forma inalterada, sendo o restante sob a forma de metabolitos. <sup>[22]</sup>

Este fármaco é descrito como não sendo persistente no meio hídrico e o seu tempo de semivida é inferior a 1 dia, para além disso ao entrar no ambiente é muito vulnerável à fotodegradação. <sup>[40]</sup>

## 5.3. Naproxeno

O naproxeno também é um dos AINEs mais vendidos em Portugal e tal como o ibuprofeno é um derivado do ácido propiónico, estando deste modo indicado para o alívio da dor, ligeira a moderada, e da inflamação em doenças reumáticas e outras afecções musculo-esqueléticas. <sup>[36]</sup>

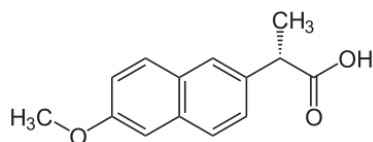


Fig.7- Estrutura molecular do naproxeno

Este fármaco tem uma biodisponibilidade de 95%, sendo excretado na urina, principalmente sob a forma inalterada de naproxeno (<1%), 6-0-desmetil naproxeno (<1%) e seus conjugados (66 a 92%), para além disso, cerca de 3% da dose administrada é excretada nas fezes. <sup>[22]</sup>

## 6. Estudos de monitorização no ambiente

### 6.1. Ibuprofeno

Devido à sua boa mobilidade no meio hídrico, ao longo dos últimos anos tem sido detectado em diversos locais no meio ambiente, nomeadamente em águas residuais, de superfície e sedimentos, em concentrações da ordem dos µg.L<sup>-1</sup>, como demonstrado na tabela seguinte.

| Local               |          | Concentrações         | Referências |
|---------------------|----------|-----------------------|-------------|
| Efluentes de ETAR   | Espanha  | 28 µg.L <sup>-1</sup> | [2]         |
| Águas de Superfície | Portugal | 28 ng.L <sup>-1</sup> | [39]        |
| Água potável        |          |                       | [2]         |

Tabela I - Concentrações do ibuprofeno detectadas no ambiente. <sup>[2, 39]</sup>

Dois metabolitos do ibuprofeno (carboxi-ibuprofeno e 2-hidroxi-ibuprofeno) foram também detectados em águas superficiais e no afluente e no efluente de uma ETAR na Suécia. <sup>[2]</sup>

## 6.2. Diclofenac

O diclofenac apresenta uma rápida degradação no ambiente, contudo o seu consumo é bastante elevado o que faz com que as concentrações descarregadas no ambiente sejam elevadas. Consequentemente é possível detectá-lo em diferentes pontos de recolha de amostras de água que vão desde efluentes de ETAR, hospitais, águas de superfície ou mesmo em água potável, em diversos países, como é o caso da Suíça, Bélgica ou até mesmo de Portugal.

| Local                  |          | Concentrações | Referências |
|------------------------|----------|---------------|-------------|
| Efluentes de ETAR      | Espanha  | 2,4 µg.L-l    | [2]         |
|                        | Bélgica  | 1,4 µg.L-l    |             |
| Efluentes de hospitais |          | +             | [2]         |
| Águas de Superfície    | Portugal | +             | [39]        |
|                        |          | 31 ng.L-l     |             |
| Lençóis freáticos      |          | +             | [2]         |
| Água potável           |          | +             | [2]         |

Tabela 2 - Concentrações de diclofenac detectadas no ambiente. <sup>[2, 39]</sup>

## 6.3. Naproxeno

Devido à grande utilização deste medicamento sem prescrição, o naproxeno tem sido detectado em águas de superfície, água subterrâneas, e águas potáveis em concentrações da ordem dos ng L-l a µg L-l.

Na tabela seguinte encontram-se descritas algumas das concentrações detectadas deste composto em diferentes locais.

| Local               |          | Concentrações           | Referências |
|---------------------|----------|-------------------------|-------------|
| Efluentes de ETAR   |          | 31 ng.L-l – 7,96 µg.L-l | [2]         |
| Águas de Superfície | Portugal | 17 ng.L-l               | [39]        |
|                     |          | 250 ng.L-l              | [2]         |
| Água potável        |          | +                       | [2]         |

Tabela 3 - Concentrações de naproxeno detectadas no ambiente. [2, 39]

## 7. Estudos de ecotoxicidade

Segundo a guideline da EMA “*Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use*” são recomendados a realização de três testes padrão para a avaliação da toxicidade dos fármacos no ambiente. Esses testes são o “*OECD 201: Algae growth inhibition*”, o “*OECD 211: Daphnia reproduction*” e o “*OECD 210: Fish early-life stage*”. [46]

Os estudos relativos à toxicidade crónica provocada pelos fármacos e pelos seus metabolitos são bastante escassos, conseqüentemente, não é possível inferir o seu risco a longo prazo. Seguidamente será exposto alguns dos estudos reportados na literatura científica correspondentes aos efeitos tóxicos em diversos seres vivos, provocados pelos principais AINEs consumidos em Portugal.

### 7.1. Ibuprofeno

O ibuprofeno tem sido alvo de inúmeros testes, recorrendo a diferentes concentrações do fármaco, com diferentes efeitos toxicológicos sobre variadas espécies. Na tabela seguinte encontram-se alguns dos resultados obtidos em diferentes testes realizados.

| <b>Espécie</b>                                     | <b>Concentrações testadas de ibuprofeno</b> | <b>Efeitos toxicológicos</b>  | <b>Referências</b> |
|--|---|---|--------------------|
| <b>Kilifish</b><br>( <i>Oryzias latipes</i> )      | Concentrações não mencionadas               | Aumento acentuado no peso do fígado   | [2]                |
|  |   | Aumento da produção de ovos   |                    |
|  |   | Redução do número de desovas  |                    |
| <b>Mosca aquática</b><br>( <i>Daphnia magna</i> )  | 0 e 80 mg.L-1                               | Redução da taxa de crescimento  | [2]                |
|  | 80 mg.L-1                                   | Reprodução inibida  |                    |
| <b>Cianobactéria</b><br>( <i>Synechocystis</i> sp) | 1-1000 µg.L-1                               | Exposição durante 5 dias estimulou crescimento  | [2]                |
| <b>Planta aquática</b><br>( <i>Lemma minor</i> )   | 1-1000 µg.L-1                               | Exposição durante 7 dias inibiu crescimento   | [2]                |
| <b>Mexilhão</b><br>( <i>M. galloprovincialis</i> ) | 250 ng.L-1                                  | Indução significativa de uma resposta antioxidante de defesa<br>Danos na glândula digestiva<br>Efeitos de desregulação endócrina nas gonadas dos machos | [39]               |

Tabela 4 - Resumo dos principais testes efectuados com o ibuprofeno, espécies utilizadas, concentrações e os efeitos toxicológicos que se observaram. [2, 39]

Como exposto na tabela anterior diferentes concentrações de ibuprofeno podem provocar efeitos toxicológicos em variadas espécies, isso deve-se à toxicidade crónica demonstrada pelo fármaco, podendo representar uma ameaça real para organismos não-alvo, mesmo a baixas concentrações. [2]

Não são conhecidos efeitos no ser humano devido à exposição crónica a esta substância, contudo, o facto de o ibuprofeno ter sido detectado em rios e água potável pode levar a um agravamento do problema para a saúde pública. [2]



## 7.2. Diclofenac

Entre os diferentes AINEs detectados em amostras de água de diversos locais, este composto foi o que demonstrou ter os efeitos mais tóxicos, com estes a serem observados a concentrações abaixo dos 100 mg.L-1, como observados nas tabelas seguintes.

| Espécie  | Concentrações testadas de diclofenac | Efeitos toxicológicos   | Referências |
|--|--------------------------------------|---|-------------|
| <b>Truta</b><br>( <i>Salmo trutta f. fario</i> )                   | 0.5 µg.L-1                           | Alterações citológicas no fígado, rins e brânquias  | [2]         |
|  |                                      | Redução dos valores do hematócrito após 21 dias de exposição  |             |
| <b>Truta-arco-iris</b><br>( <i>Oncorhynchus mykiss</i> )           | 1 µg.L-1                             | Alterações citológicas no fígado, rins e brânquias após 28 dias de exposição  | [2]         |
|  | 5 µg.L-1                             | Lesões renais<br>Bioacumulação do fármaco no fígado, rins, brânquias e músculo  |             |
| <b>Alga unicelular</b><br>( <i>Scenedesmus vacuolatus</i> )        | 23 mg.L-1                            | Inibição da reprodução. A ameaça aumentou significativamente quando foram produzidos metabolitos derivados do diclofenac após 53h de exposição à luz do dia | [2]         |
| <b>Alga marinha flagelada</b><br>( <i>Dunaliella tertiolecta</i> ) | > 25 mg.L-1                          | Inibição do crescimento   | [2]         |

Tabela 5 - Resumo dos principais testes efectuados com o diclofenac, espécies utilizadas, concentrações e os efeitos toxicológicos que se observaram. [2]

As concentrações testadas e que provocam efeitos tóxicos nas espécies alvo são da ordem dos µg.L-1. Este facto pode indicar que os efeitos provocados por este fármaco em diversas espécies podem ser de uma magnitude suficiente para se suspeitar de toxicidade crónica em alguns organismos aquáticos, sendo que, em 2011, a UE colocou este fármaco na lista de substâncias perigosas. [43]

### 7.3. Naproxeno

Os efeitos toxicológicos do naproxeno e dos seus compostos fotoderivados foram previstos em diferentes espécies, e alguns dos resultados obtidos encontram-se na seguinte tabela.

| <b>Espécie</b>   | <b>Efeitos toxicológicos</b>   | <b>Referências</b> |
|--|--|--------------------|
| <b>Rotífero</b><br>( <i>Brachionus calyciflorus</i> )  | LC50 e EC50: 1.100 mg.L-1<br>Com os produtos resultantes da fotólise e sendo significativamente mais tóxicos | [2]                |
| <b>Mosca aquática</b><br>( <i>Ceriodaphnia dubia</i> ) |  | [2]                |
| <b>Camarão</b><br>( <i>Thamnocephalus platyurus</i> )  |  | [2]                |

Tabela 6 - Espécies testadas com naproxeno e valores obtidos para LC50 e EC50.<sup>[10]</sup>

## Conclusão e Perspectivas Futuras

Embora as concentrações de compostos farmacêuticos detectados no meio hídrico sejam vestigiais, o efeito da sua exposição prolongada, na saúde humana, ainda não está comprovado. De realçar que a introdução continuada poderá, a longo prazo, constituir um potencial risco tanto para organismos aquáticos, como para o Homem. É então pertinente encontrar estratégias e soluções de forma a minimizar os possíveis riscos que podem derivar desta exposição.

Estas medidas podem passar tanto por uma maior monotorização da presença de fármacos no ambiente, através da realização de estudos qualitativos e quantitativos, como também por desenvolver estratégias que possibilitem um aumento na eficiência das taxas de remoção de fármacos das ETARs e assim reduzir este problema de contaminação. É igualmente importante a realização de estudos de hábitos de consumo e descarte de medicação por parte das populações de forma a se poder actuar de forma mais eficiente, diminuindo assim esses maus hábitos.

Deverá continuar-se a promover uma sensibilização activa não só nas farmácias mas também noutros estabelecimentos de saúde que alertem para os perigos de uma má eliminação da medicação, a existência de um maior aconselhamento de forma a evitar quer a automedicação quer a aquisição de medicação em excesso.

Com o objectivo de reforçar a protecção ambiental, através da diminuição da eliminação incorrecta de fármacos, medidas como a inclusão de informação do género: "Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o meio ambiente.", em folhetos informativos ou nas próprias embalagens dos medicamentos, poderia sensibilizar as populações.

## Bibliografia

- [1] INFARMED, 2014. Estatística do medicamento 2013. Portuguese database on drug. [Acedido a 05 de Maio de 2014] Disponível na Internet: [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt);
- [2] Santos, L.H.M.L.M., Araújo, A.N., Fachini, A., Pena, A., Delerue-Matos, C., Montenegro, M.C.B.S.M., 2010. Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. *Journal of Hazardous Materials*, 175, 45-95;
- [3] Estatuto do Medicamento - Diário da República, 1ª série, Nº 167, 30 de Agosto de 2006, Decreto-lei 176/06 (2006);
- [4] Aga, D.S., 2008. Fate of pharmaceuticals in the environmental and in water treatment systems. CRC Press, Boca Raton, FL;
- [5] Christen, V., Hickmann, S., Rechenberg, B., Fent, K., 2010. Highly active human pharmaceuticals in aquatic systems: A concept for their identification based on their mode of action. *Aquatic Toxicology*, 96, 167-181;
- [6] Fent, K., Weston, A.A., Caminada, D., 2006. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic Toxicology*, 76, 122-159;
- [7] Heberer, T., 2002. Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: A review of recent research data. *Toxicology Letters*, 131, 5-17;
- [8] Jelic, A., Gros, M., Ginebreda, A., Cespedes-Sánchez, R., Ventura, F., Petrovic, M., Barcelo, D., 2011. Occurrence, partition and removal of pharmaceuticals in sewage water and sludge during wastewater treatment. *Water Research*, 45, 1165-1176;
- [9] Li, Y., Zhu, G., Ng, W.J., Tan, S.K., 2014. A review on removing pharmaceutical contaminants from wastewater by constructed wetlands: Design, performance and mechanism. *Science of The Total Environment*, 468-469, 908-932;
- [10] Madureira, T.V., Barreiro, J.C., Rocha, M.J., Rocha, E., Cass, Q.B., Tiritan, M.E., 2010. Spatiotemporal distribution of pharmaceuticals in the douro river estuary (portugal). *Science of The Total Environment*, 408, 5513-5520;
- [11] Santos, L.H.M.L.M., Gros, M., Rodriguez-Mozaz, S., Delerue-Matos, C., Pena, A., Barceló, D., Montenegro, M.C.B.S.M., 2013. Contribution of hospital effluents to the load of pharmaceuticals in urban wastewaters: Identification of ecologically relevant pharmaceuticals. *Science of The Total Environment*, 461-462, 302-316;
- [12] Gros, M., Petrovic, M., Barceló, D., 2006. Development of a multi-residue analytical methodology based on liquid chromatography-tandem mass spectrometry (lc-ms/ms) for

screening and trace level determination of pharmaceuticals in surface and wastewaters. *Talanta*, 70, 678-690;

[13] Tewari, S., Jindal, R., Kho, Y.L., Eo, S., Choi, K., 2013. Major pharmaceutical residues in wastewater treatment plants and receiving waters in bangkok, thailand, and associated ecological risks. *Chemosphere*, 91, 697-704;

[14] Gao, P., Ding, Y., Li, H., Xagorarakis, I., 2012. Occurrence of pharmaceuticals in a municipal wastewater treatment plant: Mass balance and removal processes. *Chemosphere*, 88, 17-24;

[15] Verlicchi, P., Al Aukidy, M., Zambello, E., 2012. Occurrence of pharmaceutical compounds in urban wastewater: Removal, mass load and environmental risk after a secondary treatment - a review. *Science of The Total Environment*, 429, 123-155;

[16] Mompelat, S., Le Bot, B., Thomas, O., 2009. Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water. *Environment International*, 35, 803-814;

[17] Jean, J., Perrodin, Y., Pivot, C., Trepo, D., Perraud, M., Droguet, J., Tissot-Guerraz, F., Locher, F., 2012. Identification and prioritization of bioaccumulable pharmaceutical substances discharged in hospital effluents. *Journal of Environmental Management*, 103, 113-121;

[18] Barnes, K.K., Kolpin, D.W., Furlong, E.T., Zaugg, S.D., Meyer, M.T., Barber, L.B., 2008. A national reconnaissance of pharmaceuticals and other organic wastewater contaminants in the united states - i) groundwater. *Science of The Total Environment*, 402, 192-200;

[19] Focazio, M.J., Kolpin, D.W., Barnes, K.K., Furlong, E.T., Meyer, M.T., Zaugg, S.D., Barber, L.B., Thurman, M.E., 2008. A national reconnaissance for pharmaceuticals and other organic wastewater contaminants in the united states - ii) untreated drinking water sources. *Science of The Total Environment*, 402, 201-216;

[20] Proença, Paulo (2011). Resíduos de medicamentos: Estudo de caso sobre comportamentos, atitudes e conhecimentos. Dissertação de Mestrado em Cidadania Ambiental e Participação, Universidade Aberta;

[21] Kummerer, K. (2009). The presence of pharmaceutical in the environment due to human use - present knowledge and future challenges. *Journal of Environmental Management*. 90, 2354-2366;

[22] Brunton, L.L., Lazo, J.S. & Parker, K.L. (Eds.). *Goodman & Gilman's – The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Editora McGraw-Hill, 2006, 11ª Edição. Capítulo 35: 933-966;

[23] Glassmeyer, S.T. et al (2009). Disposal practices for unwanted residential medications in the United States. *Environment International*. 35, 566-572

- [24] Lindqvist N., Tuhkanen T., Kronberg L. (2005). Occurrence of acidic pharmaceuticals in raw and treated sewages and in receiving waters, *Water Res.* 39: 2219 - 2228;
- [25] Farré, M.L., Pérez, S., Kantiani, L., Barceló, D., 2008. Fate and toxicity of emerging pollutants, their metabolites and transformation products in the aquatic environment *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 27, 991-1007;
- [26] Kümmerer, K., 2008. *Pharmaceuticals in the environment: Sources, fate, effects and risks.* Springer - Verlag, Berlin, Germany;
- [27] Petrovic, M., Barceló, D., 2007. *Analysis, fate and removal of pharmaceuticals in the water cycle.* Elsevier, Amsterdam, Netherlands;
- [28] Cunningham, V.L., 2008. Special characteristics of pharmaceuticals related to environmental fate, in: Kümmerer, K. (ed.), *pharmaceuticals in the environment: Sources, fate, effects and risks.* Springer - Verlag, Berlin, Germany, 23-34;
- [29] Pal, A., Gin, K.Y.-H., Lin, A.Y.-C., Reinhard, M., 2010. Impacts of emerging organic contaminants on freshwater resources: Review of recent occurrences, sources, fate and effects. *Science of The Total Environment*, 408, 6062-6069;
- [30] Zhang, Y., GeiBen, S.-U., Gal, C., 2008. Carbamazepine and diclofenac: Removal in wastewater treatment plants and occurrence in water bodies. *Chemosphere*, 73, 1151-1161;
- [31] INFARMED, 2010. *Estatística do medicamento 2009.* Portuguese database on drug. [Acedido a 05 de Maio de 2014] Disponível na Internet: [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt);
- [32] INFARMED, 2011. *Estatísticas do medicamento 2010.* Portuguese database on drug. [Acedido a 05 de Maio de 2014] Disponível na Internet: [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt);
- [33] INFARMED, 2012. *Estatística do medicamento, 2011.* Portuguese database on drug. [Acedido a 05 de Maio de 2014] Disponível na Internet: [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt);
- [34] INFARMED, 2013. *Estatística do medicamento 2012.* Portuguese database on drug. [Acedido a 05 de Maio de 2014] Disponível na Internet: [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt);
- [35] Regulamento (UE) n.º. 1235/2010 do Parlamento Europeu e do Conselho. [Acedido a 09 de Maio de 2014] Disponível na Internet: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2010\\_1235/reg\\_2010\\_1235\\_pt.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2010_1235/reg_2010_1235_pt.pdf);
- [36] INFARMED – *Prontuário Terapêutico.* [Acedido a 30 de Maio de 2014] Disponível na Internet: [www.infarmed.pt/prontuario/](http://www.infarmed.pt/prontuario/);
- [37] Vane, J.R.; Bakhley, Y.S.; Botting, R.M., 1998. Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* v. 38, p. 97-120;
- [38] Ali, I., Singh, P., Aboul-Enein, H.Y. e Sharma, B., 2009. Chiral Analysis of Ibuprofen Residues in Water and Sediments. *Analytical Letters*, 42 (12): 1747 – 176;

- [39] Gonzalez-Rey M. e Bebianno M. J., (2012). Does non-steroidal anti-inflammatory (NSAID) ibuprofen induce antioxidant stress and endocrine disruption in mussel *Mytilus galloprovincialis*? *Environmental Toxicology and Pharmacology* 33: 361-37;
- [40] Buser, H., Poiger, T., & Muller, M. (1998). Occurrence and fate of the pharmaceutical drug diclofenac in surface water: rapid photodegradation in a lake. *Environmental Science and Technology* , 32 (22): 3449-2456;
- [41] Thomas, K., & Hilton, M. (2004). The occurrence of selected human pharmaceutical compounds in UK estuaries. *Marine Pollution Bulletin* , 49: 436-444;
- [42] Schmitt-Jansen M., Bartels P., Adler N., Altenburger R. (2007). Phytotoxicity assessment of diclofenac and its transformation products. *Anal Bioanal Chem.* 387: 1389-96;
- [43] EUREAU 2012 – European Federation Of National Associations Of Water And Waste Water Services – Press Release, 31 Janeiro de 2012. [Acedido a 03 de Julho de 2014] Disponível na Internet: [http://eureau.org/sites/eureau.org/files/documents/news/20120131\\_priority\\_substances.pdf](http://eureau.org/sites/eureau.org/files/documents/news/20120131_priority_substances.pdf);
- [44] Directiva 2013/39/UE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 12 de agosto de 2013. [Acedido a 03 de Julho de 2014] Disponível na Internet: [http://snirh.pt/snirh/\\_divulgacao/legislacao/site/verlei.php?id=24883](http://snirh.pt/snirh/_divulgacao/legislacao/site/verlei.php?id=24883);
- [45] <http://www.valormed.pt/pt/conteudos/conteudo/id/5> [Acedido a 03 de Julho de 2014];
- [46] EMA - Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. Junho de 2006 [Acedido a 03 de Julho de 2014] Disponível na Internet: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/10/WC50003978.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC50003978.pdf).