

Contaminantes emergentes - fármacos: monitorização, avaliação do risco ambiental e do risco para a saúde humana

Vanessa Gaffney ^a, Vítor Cardoso ^b, Maria João Benoliel ^b, Cristina Almeida ^a *

^a Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa (FFUL), Av. Prof. Gama Pinto, 1600-049 Lisboa, Portugal

^b Empresa Portuguesa das Águas Livres, S.A. (EPAL) – Direção Laboratórios e Controlo de Qualidade (Laboratórios de Análise de Água), Av. de Berlim 15, 1800-031 Lisboa, Portugal

RESUMO

O impacto dos fármacos nos ecossistemas aquáticos é ainda pouco conhecido e os dados existentes sobre a sua biodegradação, toxicidade e destino no ambiente são escassos. Consequentemente, os potenciais efeitos adversos crónicos na saúde humana são alvo de preocupação. Nesta perspetiva e no âmbito de uma tese de doutoramento, otimizou-se e validou-se um método de extração em fase sólida (SPE) e cromatografia líquida de ultra eficiência associada à espectrometria de massa *tandem* (UPLC-MS/MS) para a análise de fármacos em amostras de água. Em 2013, analisaram-se 34 fármacos em 243 amostras de água (superficial, subterrânea e água para consumo humano), pertencentes a 20 pontos de amostragem do sistema de abastecimento da EPAL. Foram quantificados 16 fármacos, com concentrações máximas entre 0,46 e 46 ng/L nas captações e entre 0,09 e 46 ng/L na água para consumo humano. Dos fármacos analisados, apenas a eritromicina apresenta um risco elevado para o ambiente (quociente de risco (RQ) superior a 1). A probabilidade de ocorrência de efeitos adversos na saúde do consumidor é baixa, uma vez que nenhum fármaco apresentou valores de RQ superiores a 1 ou 0,1.

Palavras Chave – água, avaliação do risco, SPE - extração em fase sólida, fármacos, UPLC-MS/MS.

doi: 10.22181/aer.2016.0102

* *Autor para correspondência*

E-mail: calmeida@ff.ulisboa.pt (Prof. C Almeida)

Emerging contaminants - pharmaceuticals: monitoring, environmental and human health risk assessment

Vanessa Gaffney ^a, Vítor Cardoso ^b, Maria João Benoliel ^b, Cristina Almeida ^a *

^a Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa (FFUL), Av. Prof. Gama Pinto, 1600-049 Lisboa, Portugal

^b Empresa Portuguesa das Águas Livres, S.A. (EPAL) – Direção Laboratórios e Controlo de Qualidade (Laboratórios de Análise de Água), Av. de Berlim 15, 1800-031 Lisboa, Portugal

ABSTRACT

The impact of pharmaceutical active compounds (PhACs) on aquatic ecosystems is still unclear and the data on biodegradation, toxicity and environmental fate are scarce. Consequently, the potential chronic adverse effects on human health are subject of concern. Therefore and in the context of a PhD thesis, an ultra performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) using solid phase extraction (SPE) as the sample's preparation method for analysis of PhACs in water samples were optimized and validated. A monitoring program in 2013 analysed 34 PhACs in 243 water samples (surface water, groundwater and drinking water) sorting by 20 sampling points along EPAL's water supply system. Only 16 were quantified in the analysed samples, with maximum concentrations ranging from 0.46 to 46 ng/L in the water sources and 0.09 e 46 ng/L in drinking water. The environmental risk assessment performed suggests that only one pharmaceutical, erythromycin, has a risk quotient (RQ) higher than 1, indicating a high risk for the environment. The results of the human health risk assessment indicate that the occurrence of adverse effects in the consumer's health are unlikely, as none of the pharmaceuticals presented RQ values higher than 1 or 0.1.

Keywords –pharmaceuticals, risk assessment, SPE – solid phase extraction, UPLC-MS/MS, water.

doi: 10.22181/aer.2016.0102

* *Corresponding author*

E-mail: calmeida@ff.ulisboa.pt (Prof. C Almeida)

1 INTRODUÇÃO

Os processos de urbanização, as descargas de efluentes industriais, domésticos e agropecuários e a transferência de poluentes durante a escorrência de águas pluviais têm um forte impacto no meio aquático. Consequentemente, é cada vez mais importante uma gestão sustentável do ciclo urbano da água e são necessárias novas metodologias de ação, assim como, um conhecimento mais integrado dos pontos de vista científico, técnico, ecológico e socioeconômico (Bertrand-Krajewski *et al.* 2000).

Os contaminantes emergentes são uma das tendências ou desafios globais que irão afetar o setor da água nos próximos vinte anos.

Os denominados “contaminantes emergentes” são contaminantes não regulamentados, que se podem tornar candidatos para futuras regulamentações, dependendo dos resultados dos estudos sobre a sua toxicidade e/ou efeito nefasto sobre o ambiente e na saúde humana e animal, e de dados de monitorização relativos à sua ocorrência no ambiente (Kummerer 2010). Os contaminantes emergentes englobam uma diversidade de compostos, incluindo cianotoxinas, micotoxinas, aditivos de gasolina e industriais, retardantes de chama bromados, hormonas esteroides, substâncias tensoactivas, produtos farmacêuticos e de cuidado pessoal, compostos polifluorados, nanomateriais e subprodutos de desinfecção, bem como os produtos de transformação resultantes dos mesmos.

Nos últimos anos, os fármacos têm recebido especial atenção, facto refletido no número de estudos de ocorrência referentes a esta classe de contaminantes emergentes. Uma publicação de 2013, que analisa esta temática a nível global, refere a análise de 203 fármacos em 41 países, o que representa, no entanto, apenas 4% da totalidade de fármacos, considerando que só no mercado Europeu, aproximadamente 5000 produtos farmacêuticos tiveram autorização de introdução no mercado (Hughes *et al.* 2013). Estes contaminantes são particularmente importantes, porque, contrariamente à maioria dos poluentes, eles foram concebidos para terem uma ação específica no corpo humano e atuarem em concentrações muito baixas. A exposição crónica a concentrações baixas de alguns dos fármacos encontrados no ambiente, como os antineoplásicos, hormonas, antidepressivos, antibióticos, analgésicos, anti-inflamatórios, antipiréticos e antilipídémicos, pode originar efeitos muito adversos na saúde humana, nomeadamente, lesão celular, desregulação endócrina, infertilidade, alteração comportamental, resistência aos antibióticos e alteração da pressão arterial, entre outros, o que torna relevante e necessário o estudo da ocorrência destes compostos no ambiente e estudos de avaliação do risco de exposição (Kummerer 2010).

A maior fonte de entrada de fármacos no ambiente aquático é através das estações de tratamento de águas residuais (ETAR), sendo importante reconhecer que independentemente da área geográfica, as águas residuais urbanas contêm resíduos de fármacos, diferindo apenas no tipo, quantidade e abundância relativa dos diferentes fármacos. Os antibióticos têm sido alvo de grande interesse, uma vez que a sua libertação para o ambiente aquático pode estar relacionada com o desenvolvimento de genes e bactérias resistentes a antibióticos (Rizzo *et al.* 2013).

A Figura 1 representa os diferentes componentes do ciclo urbano da água constituído pelo ambiente aquático natural e pelas estruturas ou partes do ambiente aquático construídas pelo Homem e a forma como ambas se interligam, ilustrando que, devido a esta interligação, os fármacos

movimentam-se entre os dois ambientes, podendo, desta forma, causar potenciais riscos no Homem e organismos aquáticos e terrestres que dependam dos recursos hídricos para sobreviverem e se desenvolverem (Deo e Halden 2013).

Face aos vários estudos de ocorrência, nacional e internacional nas várias matrizes de água, como por exemplo, os das hormonas e os dos fármacos (Henriques *et al.* 2010, Verlicchi *et al.* 2012, Gaffney *et al.* 2014, Gaffney *et al.* 2015, Pereira *et al.* 2015), é de prever que a curto e médio prazo poderão vir a ser tomadas medidas legislativas relativas aos limites de descarga de fármacos no ambiente por parte da indústria, agropecuária e hospitais, e desenvolver uma política de sensibilização do cidadão para a eliminação correta dos medicamentos excedentes e/ou fora de prazo.

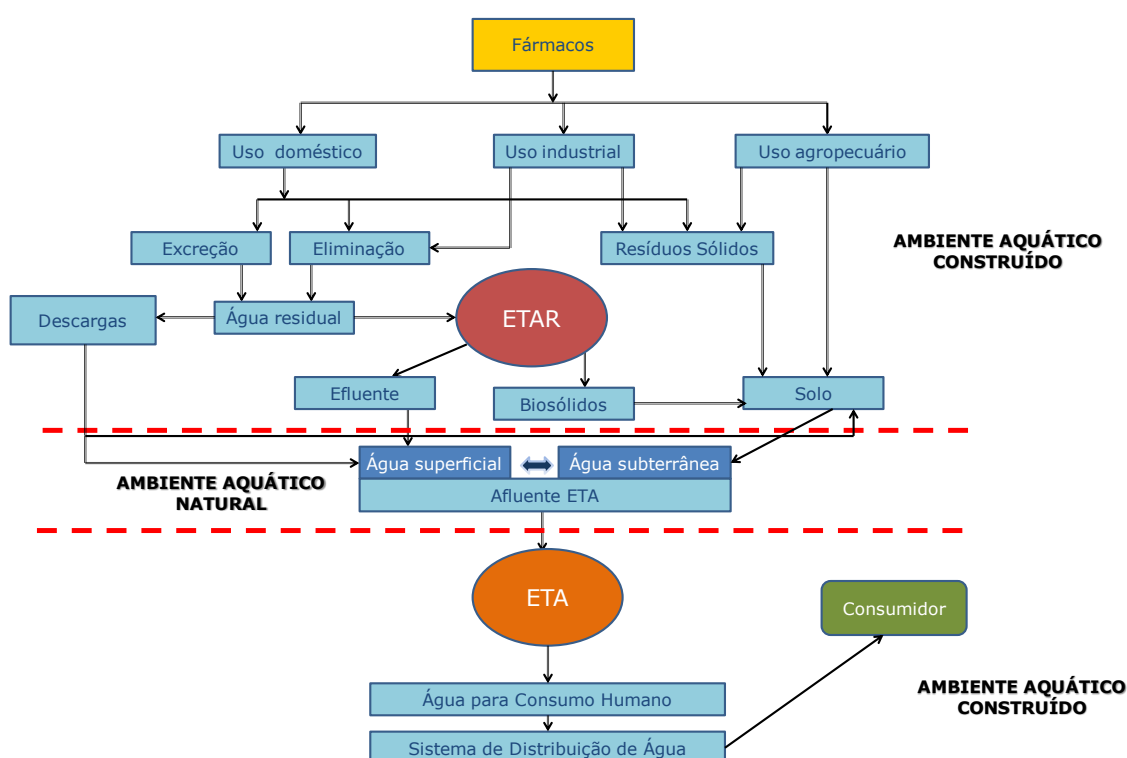


Figura 1. Vias de introdução de fármacos no ciclo urbano da água (adaptado de Deo e Halden 2013, Gaffney 2014)

No domínio da política da água, a Diretiva 2013/39/UE (2013) refere pela primeira vez a contaminação das águas e dos solos por resíduos farmacêuticos como um problema ambiental. Esta diretiva identifica um conjunto de substâncias prioritárias a serem incluídas numa "lista de vigilância" (*watchlist*), a qual é sujeita a atualização. A primeira lista de vigilância foi publicada em 2015 (Decisão de Execução 2015) e contém 10 substâncias ou grupo de substâncias, algumas das quais, fármacos: um anti-inflamatório não-esteróide (diclofenac), as hormonas 17-β-estradiol (E2), 17-α-etinilestradiol (EE2) e estrona (E1), e os antibióticos da família dos macrólidos (eritromicina, claritromicina e azitromicina).

Empenhada na melhoria da qualidade da água para consumo humano, a EPAL, em parceria com a Faculdade de Farmácia de Lisboa, implementou e validou um método de cromatografia líquida associada à espectrometria de

massa *tandem* para a análise de 34 fármacos pertencentes a 10 classes terapêuticas (Gaffney 2014; Gaffney *et al.* 2014).

Paralelamente, procedeu-se à avaliação do risco para a saúde humana associado aos fármacos presentes na água para consumo humano, bem como à avaliação do risco ambiental devido aos fármacos detetados nas captações (Gaffney 2014; Gaffney *et al.* 2015).

2 PARTE EXPERIMENTAL

2.1 Equipamento e material

O equipamento, material e reagentes necessários à otimização e validação do método analítico, assim como à análise das amostras – método de UPLC-ESI-MS/MS – estão descritos em Gaffney *et al.* (2014, 2015). Resumidamente, o método utilizou um cromatógrafo líquido de ultra eficiência (modelo Waters UPLC Acquity System), com uma coluna cromatográfica (Acquity BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 µm) (Waters), associado a um espectrómetro de massa *tandem* (Mass Spectrometer Acquity TQD) com sonda de ionização por electrospray (ESI) e analisador de triplo quadrupolo (Waters). Para a concentração das amostras utilizou-se um sistema automático de extração em fase sólida (Dionex AutoTrace 280 Solid-Phase Extraction Instrument) (Thermo Fisher Scientific, USA) e um evaporador automático, modelo TurboVap (Biotage, Sweden).

2.2 Otimização e validação do método analítico

As condições de operação foram otimizadas em duas etapas principais, MS/MS e UPLC-ESI-MS/MS. A primeira fase destinou-se à obtenção do ião precursor, resultante da ionização do analito e à obtenção dos iões produto. Nesta fase foram otimizados os seguintes parâmetros: modo de ionização, voltagem de cone e energia de colisão. Numa segunda fase foi avaliado o comportamento dos compostos no sistema completo UPLC-ESI-MS/MS, sendo definidos os parâmetros cromatográficos e otimizada a voltagem do capilar (Gaffney *et al.* 2014).

A validação do método de UPLC-ESI-MS/MS implicou a realização de vários testes com o objetivo de avaliar o intervalo de linearidade e a gama de trabalho, os limiares analíticos instrumentais e a precisão instrumental em condições de repetibilidade, assim como a precisão e a exatidão do método global de SPE-UPLC-ESI-MS/MS (Gaffney *et al.* 2014, 2015). Devido às interferências de matriz, também foi otimizado e validado o método de adição padrão, o qual foi aplicado na análise das amostras (Gaffney *et al.* 2015).

2.3 Seleção das amostras

A seleção dos fármacos obedeceu a vários critérios, nomeadamente, dados de consumo (Infarmed 2011, 2013), avaliação da massa excretada, representatividade das classes terapêuticas, dados de toxicidade e de ocorrência no ambiente, compostos propostos para inclusão na proposta de alteração da Diretiva Quadro da Água (Directiva 2013/39/EU) e persistência no ambiente.

O programa de monitorização envolveu a colheita e análise de 243 amostras, 60 amostras de água bruta (32 captações superficiais e 18 captações subterrâneas) e 183 amostras de água para consumo humano (saída da ETA,

adutores, aquedutos, estações elevatórias, reservatórios e redes de distribuição).

2.4 Avaliação do risco ambiental

A avaliação do risco ambiental foi realizada através da estimativa de quocientes de risco (RQ) utilizando a seguinte equação (Gaffney *et al.* 2015):

$$RQ = \frac{MEC}{PNEC} \quad (\text{eq. 1})$$

onde MEC é a concentração máxima detetada em amostras de águas superficiais ou subterrâneas e PNEC (*predicted no-effect concentration*) é a concentração que não provoca efeitos observáveis em determinado organismo.

2.5 Avaliação do risco para a saúde humana

A avaliação do risco para a saúde humana foi baseada na estimativa de quocientes de risco (RQ) para diferentes intervalos de idade. Os intervalos de idade selecionados basearam-se nos recomendados pela USEPA (2005). Os RQ foram estimados para os fármacos quantificados nas amostras de água para consumo humano e também para os fármacos quantificados em amostra de água bruta, dividindo a concentração máxima (C_s) de cada fármaco pelo respetivo *Drinking Water Equivalent Level* (DWEL):

$$RQ = \frac{C_s}{DWEL} \quad (\text{eq. 2})$$

Para simular o pior cenário, o RQ da água para consumo humano foi calculado utilizando a concentração máxima encontrada nas águas brutas, assumindo um potencial problema operacional nas ETA. Os DWEL foram estimados de acordo com a seguinte equação (DEQ 2005):

$$DWEL = \frac{ADI \times BW \times HQ}{DWI \times AB \times FOE} \quad (\text{eq. 3})$$

onde ADI é a dose diária aceitável ($\mu\text{g}/\text{kg}.\text{dia}$), BW representa o peso corporal (kg), HQ é o quociente de perigo ao qual é atribuído o valor de 1, DWI é o volume diário de água ingerido (L/dia), AB representa a taxa de absorção, que se assume seja 1, e FOE é a frequência de exposição ($350 \text{ dias}/365 \text{ dias} = 0,96$). O volume diário de água ingerido foi definido em função dos intervalos de idade selecionados (USEPA 2011).

3 RESULTADOS

3.1 Análise de amostras

Dos trinta e quatro compostos analisados, doze fármacos, nomeadamente, os antibióticos sulfatiazol, sulfamerazina, doxiciclina e oxitetraciclina, os corticoesteróides cortisona, prednisona, prednisolona e hidrocortisona, o anti-dislipidémico ácido clofíbrico, as hormonas sexuais gestodeno e testosterona e o antidepressor fluoxetina, não foram detetados em nenhuma das amostras analisadas. Vinte e dois fármacos foram detetados nas captações superficiais e dez fármacos nas captações subterrâneas, embora seis desses fármacos apresentassem concentrações abaixo do respetivo limite de deteção. Quinze dos fármacos presentes nas captações, nomeadamente paracetamol, sulfametazina, ciprofloxacina, metoprolol, ácido salicílico, propranolol, cetoprofeno, naproxeno, nimesulida, bezafibrato, diclofenac, ibuprofeno,

indometacina, gemfibrozil e oxazepam, não foram detetados nas amostras de água para consumo humano, o que implica que foram removidos durante os processos de tratamento na ETA. Apenas sete fármacos, atenolol, sulfadiazina, sulfapiridina, cafeína, sulfametoxazol, carbamazepina e eritromicina foram quantificados em amostras de água para consumo humano.

Os fármacos mais frequentemente detetados foram paracetamol, atenolol, sulfadiazina, sulfapiridina, cafeína, sulfametoxazol, carbamazepina e eritromicina, com frequências de detecção entre 78% para a sulfapiridina e 100% para a carbamazepina. Os outros fármacos apresentaram frequências de detecção entre 9% para o gemfibrozil e 44% para o ibuprofeno. Nas amostras de água subterrânea, foram detetados 10 fármacos com frequências de detecção entre 3% para a sulfametazina e 79% para a cafeína.

As captações, superficiais ou subterrâneas, não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre as várias amostras analisadas, à exceção da captação Tejo. Esta captação superficial é a mais vulnerável devido à influência dos esgotos urbanos, industriais e agropecuários. A Figura 2 apresenta as concentrações máximas dos fármacos quantificados nas diferentes captações da EPAL.

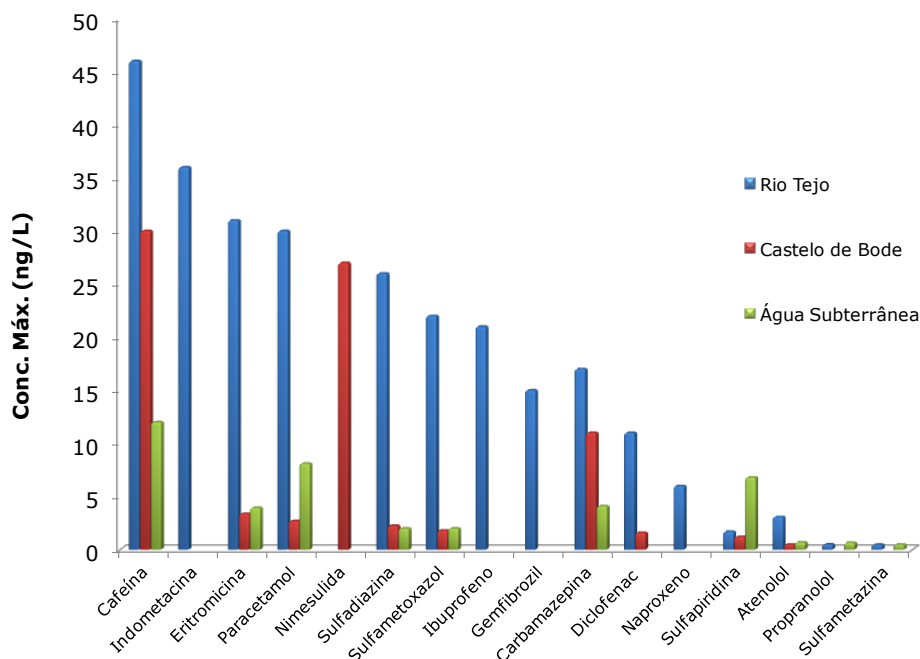


Figura 2. Concentrações máximas dos fármacos quantificados nas diferentes captações da EPAL, captações superficiais (Tejo e Castelo de Bode) e captações subterrâneas (poços das Lezírias, poços da OTA e poços de Alenquer) (adaptado de Gaffney 2014)

A presença de alguns fármacos, nomeadamente a sulfametazina, sulfadiazina e sulfapiridina em amostras de águas superficiais é um indicativo de poluição resultante da via agro-pecuária. As concentrações máximas dos fármacos nas captações variaram entre 0,46 ng/L (sulfametazina) e 46 ng/L (cafeína).

A Figura 3 apresenta a concentração dos principais fármacos encontrados na água bruta e na água para consumo humano agrupados, quando possível, pelas respetivas classes terapêuticas.

No grupo dos antibióticos, duas das tetraciclina, doxicilina e oxitetraciclina, não foram detetadas em nenhuma das amostras e a fluoroquinolona apenas foi detetada em 25% das amostras de água bruta, mas em concentrações inferiores ao limite de quantificação.

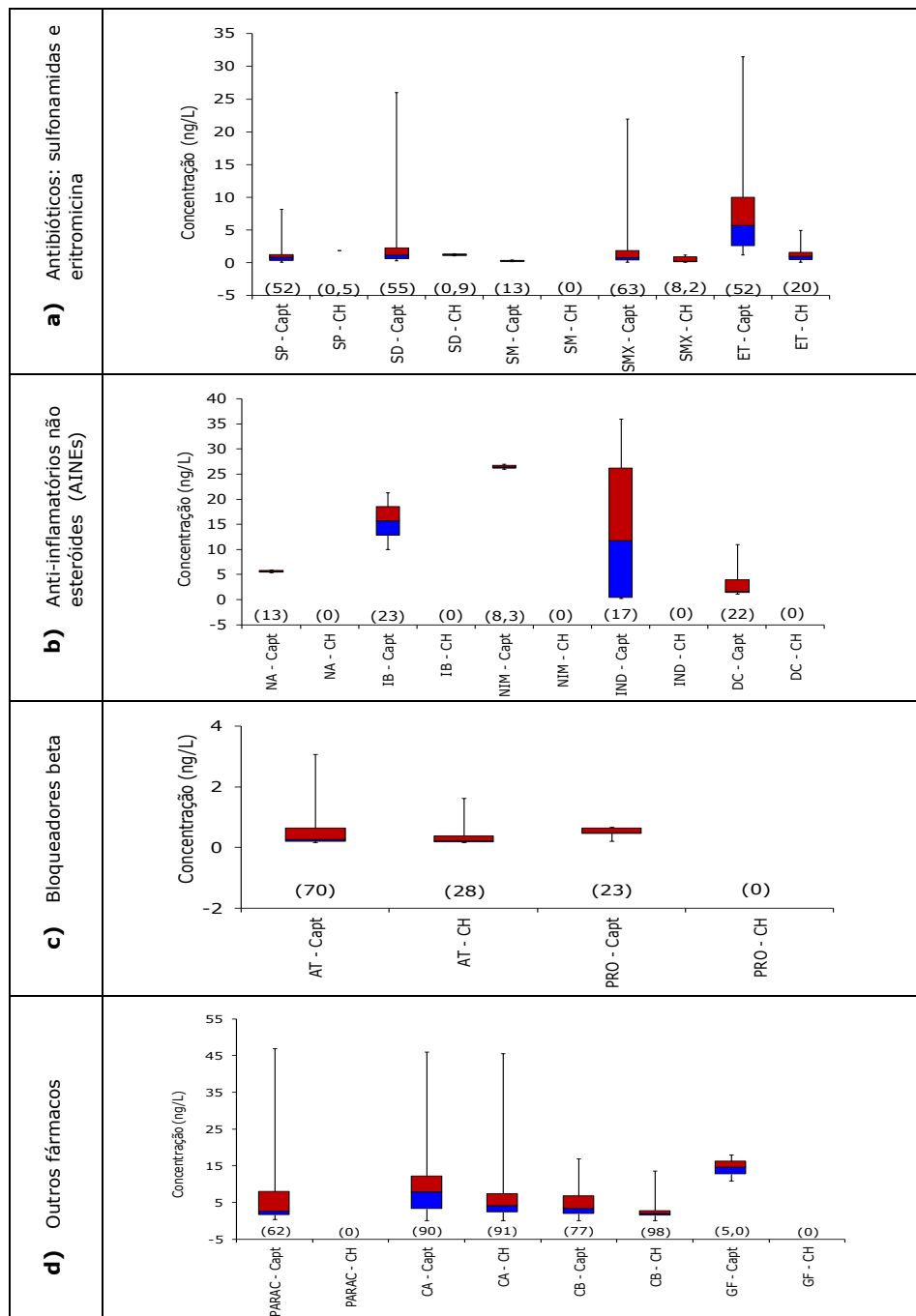


Figura 3. Comparação entre os resultados obtidos nas amostras de água bruta (Capt) e de água para consumo humano (CH) para: **a)** antibióticos (SP – sulfapiridina; SD – sulfadiazina, SM – sulfametazina; SMX – sulfametoxazol; ET – eritromicina); **b)** anti-inflamatórios não esteróides (NA – naproxeno; IB – Ibuprofeno, NIM – nimesulida; IND – indometacina; DC – diclofenac); **c)** bloqueadores beta (AT – atenolol; PRO – propranolol); **d)** fármacos de outras classes terapêuticas (PARAC – paracetamol; CA – cafeína; CB – carbamazepina; GF – gemfibrozil). A percentagem de amostras positivas encontra-se entre parêntesis. Adaptado de Gaffney (2014) e Gaffney *et al.* (2015)

Das seis sulfonamidas, quatro, sulfapiridina, sulfadiazina, sulfametazina e sulfametoxazol, foram quantificadas nas captações com frequências de detecção entre os 13% (sulfametazina) e 63% (sulfametoxazol). As concentrações medianas variaram entre 0,29 ng/L (sulfametazina) e 1,23 ng/L (sulfadiazina). À exceção da sulfametazina, as frequências de detecção das sulfonamidas na água para consumo humano foram baixas ($\leq 0.9\%$). Esta diminuição pode ter sido devida à utilização do cloro nas ETA da EPAL, o qual reage eficazmente com fármacos que possuam ligações ricas em eletrões, como é o caso das sulfonamidas (Gaffney *et al.* 2016). A concentração da eritromicina variou entre 1,3 ng/L e 31 ng/L nas captações e entre 0,09 ng/L e 5,0 ng/L nas águas para consumo humano.

Os anti-inflamatórios não esteroides apenas foram detetados nas captações. O cetoprofeno foi detetado em 17% das amostras mas em concentrações inferiores ao limite de quantificação e os outros fármacos apresentaram concentrações máximas entre 6,0 ng/L (naproxeno) e 36 ng/L (indometacina) (Figura 3b).

Nos bloqueadores-beta, o atenolol apresentou a maior taxa de frequência, 70% nas captações e 28% nas águas para consumo humano, com máximos de 3,1 ng/L e 1,6 ng/L nas amostras de água bruta e água para consumo humano, respetivamente (Figura 3c). A maior frequência de detecção do atenolol relativamente aos outros bloqueadores-beta pode ser explicada pela maior taxa de excreção do composto inalterado ($\geq 70\%$) comparativamente às taxas de excreção do propranolol e metoprolol ($< 5\%$).

No grupo dos outros fármacos, o paracetamol e o gemfibrozil apenas foram detetados em amostras de água bruta, com frequências de detecção de 62% e 5%, respetivamente. As concentrações do paracetamol nas captações variaram entre 0,41 e 47 ng/L, não tendo sido detetado na água para consumo humano. A cafeína e a carbamazepina foram os dois compostos mais ubíquos, com frequências de detecção de 90% e 77% nas águas brutas e 91% e 98% nas amostras de água para consumo humano, com concentrações medianas de 4,1 ng/L (cafeína) e 1,9 ng/L (carbamazepina).

3.2 Avaliação do risco ambiental e do risco para a saúde humana

As concentrações máximas dos diferentes fármacos detetados nas águas brutas (MEC) foram comparadas com os valores de PNEC publicados na literatura através da estimativa de quocientes de risco. Os fármacos foram classificados consoante o grau de risco que apresentam para a espécie mais sensível: risco elevado ($RQ > 1$), risco médio ($0,1 \leq RQ \leq 1$) e risco baixo ($RQ < 0,1$). O Quadro 1 apresenta os resultados obtidos.

Apenas a eritromicina apresenta um valor de RQ superior a 1, indicando um risco elevado para o ambiente. Três fármacos, sulfametoxazol, propranolol e diclofenac, apresentam risco médio para o ambiente, com valores de RQ entre 0,11 e 0,81. Os restantes fármacos apresentaram um baixo risco ambiental, com RQ entre 0,000004 e 0,05. Comparando estes resultados com os obtidos noutros estudos de avaliação do risco relativos a águas superficiais e subterrâneas, verifica-se que um mesmo fármaco pode ter classificações de risco ambiental diferentes.

Na avaliação do risco para a saúde humana, as concentrações máximas dos diferentes fármacos detetados nas amostras de água para consumo humano ou nas captações foram comparadas com os valores de referência, ou seja, com os DWEL (*Drinking Water Equivalent Levels*) para diferentes intervalos de idade através da estimativa dos quocientes de risco (RQ). O Quadro 2

apresenta os valores dos RQ referentes ao primeiro ano de vida e no estado adulto e foram utilizadas as concentrações máximas de forma a considerar o cenário mais pessimista.

Quadro 1. Resultados obtidos na avaliação do risco ambiental dos fármacos

Fármaco	PEC Lisboa (µg/L)	MEC (µg/L)	PNEC (µg/L)	RQ	Classificação do Risco
Eritromicina	0,26	0,031	0,02*	1,55	Risco Elevado
Sulfametoxazol	-	0,022	0,027*	0,81	Risco Médio
Propranolol	0,57	0,0007	0,005#	0,14	Risco Médio
Diclofenac	2,5	0,011	0,1#	0,11	Risco Médio
Paracetamol	8,4	0,047	1*	0,05	Risco Baixo
Gemfibrozil	0,99	0,018	0,9*	0,02	Risco Baixo
Naproxeno	2,3	0,006	0,64#	0,01	Risco Baixo
Indometacina	0,13	0,037	3,9*	0,01	Risco Baixo
Ibuprofeno	7,2	0,021	1,65*	0,01	Risco Baixo
Carbamazepina	3,6	0,012	4,92#	0,002	Risco Baixo
Cafeína	-	0,046	87#	0,001	Risco Baixo
Sulfapiridina	-	0,0017	21,61*	0,0001	Risco Baixo
Sulfadiazina	-	0,026	35*	0,001	Risco Baixo
Atenolol	0,64	0,003	30*	0,0001	Risco Baixo
Sulfametazina	-	0,0005	128#	0,000004	Risco Baixo
Nimesulida	2,7	0,027	ND	-----	-----

ND – Não disponível * (Verlicchi *et al.* 2012) # (Grung *et al.* 2007)

Quadro 2. DWEL e RQ estimados para os diferentes intervalos de idade (adaptado de Gaffney *et al.* 2015)

Fármacos	Conc. Max (µg/L)	Intervalo de idades					
		0-3 meses		6-12 meses		Adultos	
		DWEL (µg/L)	RQ	DWEL (µg/L)	RQ	DWEL (µg/L)	RQ
Cafeína	0,046	625	0,00007	1240	0,00004	4596	0,00001
Carbamazepina	0,014	1,52	0,01	2,48	0,01	9,19	0,001
Atenolol	0,002	11	0,0001	22	0,00007	83	0,00002
Propranolol	0,0067	233	0,000003	463	0,000001	1716	0,0000004
Sulfadiazina	0,001	83	0,00002	165	0,000009	613	0,000002
Sulfametazina	0,0005	6,7	0,00007	13	0,00004	49	0,00001
Sulfapiridina	0,0019	208	0,00001	413	0,000005	1532	0,000001
Sulfametoxazol	0,0013	542	0,000002	1075	0,000001	3983	0,0000003
Eritromicina	0,005	167	0,00003	331	0,00002	1225	0,000004
Ibuprofeno	0,021	458	0,00005	909	0,00002	3370	0,00001
Naproxeno	0,006	192	0,00003	380	0,00002	1409	0,000004
Nimesulida	0,027	1542	0,00002	3059	0,000009	11336	0,000002
Gemfibrozil	0,018	5,4	0,003	11	0,002	40	0,0005
Indometacina	0,037	388	0,0001	769	0,00005	2849	0,00001
Diclofenac	0,011	6,7	0,002	13	0,0008	49	0,0002
Paracetamol	0,047	1417	0,00003	2811	0,00002	10417	0,000005

O intervalo de idade a que corresponde o maior quociente de risco é o dos 0-3 meses. No entanto, pode-se também observar que nenhum fármaco apresenta um valor de RQ igual a 1 ou 0,1. Os fármacos com os maiores valores de RQ são a carbamazepina (RQ = 0,01), gemfibrozil (RQ = 0,003) e diclofenac (RQ = 0,002). Todos os outros fármacos apresentam valores de $RQ \leq 0,0001$. Estes valores sugerem que as concentrações de fármacos presentes nas amostras de água analisadas não apresentam risco para a saúde do consumidor, dado existir uma margem substancial entre as concentrações detetadas e os valores de DWEL estimados. Estes resultados estão de acordo com as conclusões da Organização Mundial de Saúde (WHO 2011) e de outros estudos de avaliação do risco para a saúde humana (de Jongh *et al.* 2012, Leung *et al.* 2013).

4 CONCLUSÃO

Dos trinta e quatro fármacos analisados, apenas sete fármacos foram quantificados em amostras de água para consumo humano (carbamazepina, cafeína, eritromicina, atenolol, sulfametoxazol, sulfadiazina e sulfapiridina). Os fármacos com frequências de deteção mais elevadas foram a cafeína e a carbamazepina, 90% e 77% nas captações, e 91% e 98% na água para consumo humano, respetivamente. No global, os níveis de fármacos, quer na água bruta, quer na água para consumo humano, não ultrapassaram 50 ng/L. Relativamente à avaliação do risco ambiental, apenas a eritromicina apresenta um valor de $RQ > 1$, indicando um risco elevado para o ambiente.

Na avaliação do risco para a saúde humana, a probabilidade de ocorrência de efeitos adversos resultantes da presença de fármacos na água para consumo humano é baixa, dado que nenhum fármaco apresentou um valor de RQ igual a 1 ou 0,1.

Os estudos de ocorrência permitiram definir as gamas de concentração dos fármacos mais frequentemente encontradas no sistema de abastecimento da EPAL e definir os indicadores que podem ser utilizados como ferramentas de controlo de qualidade.

Paralelamente, deverão ser realizados estudos de toxicidade crónica (ensaios *in vivo*) resultantes da exposição a baixas concentrações de fármacos, quer individualmente, quer em misturas, que mimetizem a sua exposição durante o seu período de maior crescimento e vulnerabilidade.

Em termos de controlo na fonte, o controlo da qualidade da água para consumo humano no que se refere a fármacos ou outros contaminantes emergentes, passa pelo desenvolvimento de processos de tratamento ao nível das estações de tratamento de águas residuais, o qual deve ser realizado conjuntamente com uma avaliação do custo/benefício relacionada com a implementação deste tipo de processos de tratamento.

AGRADECIMENTOS

À Empresa Portuguesa das Águas Livres S.A. (EPAL) e à Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT), os autores agradecem o financiamento no âmbito da Bolsa de Doutoramento em Empresa (SFRH/BDE/33804/2009), o qual tornou possível a realização deste trabalho de investigação.

REFERÊNCIAS

- Bertrand-Krajewski J., Barraud S., Chocat B. (2000). Need for improved methodologies and measurements for sustainable management of urban water systems. *Environmental Impact Assessment Review* 20(3) 323-331. doi: 10.1016/S0195-9255(00)00044-5
- Bruce G., Pleus R., Snyder S. (2010). Toxicological relevance of pharmaceuticals in drinking water. *Environmental Science Technology* 44(14) 5619-5626. doi:10.1021/es1004895
- Decisão de Execução (UE) 2015/495 da Comissão de 20 de março de 2015, Jornal Oficial da União Europeia L78/40
- de Jongh C., Kooij P., de Voogt P., ter Laak T. (2012). Screening and human health risk assessment of pharmaceuticals and their transformation products in Dutch surface waters and drinking water. *Science of the Total Environment* 427, 70-77. doi: 10.1016/j.scitotenv.2012.04.010
- Deo R., Halden R. (2013). Pharmaceuticals in the built and natural water environment of the United States. *Water* 5(3) 1346-1365. doi:10.3390/w5031346
- WDEQ (2005). Chapter 17, storage tanks. In *Water quality: rules and regulations*. Wyoming Department of Environmental Quality. deq.state.wy.us/shwd/stp/STPDownloads/Chapter_17.pdf, acessado a 20 de abril de 2016
- Directive 2013/39/EU of the European Parliament and of the Council of 12 August 2013, L226
- Gaffney V. (2014). *Monitorização de fármacos na água bruta e na água para consumo humano por cromatografia líquida de ultra eficiência associada à espectrometria de massa tandem*. Doutoramento em Farmácia, Especialidade em Bromatologia. Universidade de Lisboa, Portugal
- Gaffney V., Cardoso V. V., Rodrigues A., Ferreira E., Benoliel M. J., Almeida C. M. M. (2014). Analysis of pharmaceutical compounds in waters by SPE-UPLC-ESI-MS/MS. *Química Nova* 37(1) 138-149. doi: 10.1007/s12161-009-9119-7
- Gaffney V., Almeida C. M. M., Rodrigues A., Ferreira E., Benoliel M. J., Cardoso V. V. (2015). Occurrence of pharmaceuticals in a water supply system and related human health risk assessment. *Water Research* 72, 199-208. doi: 10.1016/j.watres.2014.10.027
- Gaffney V. D., Cardoso V. V., Benoliel M. J., Almeida C. M. M. (2016). Chlorination and oxidation of sulfonamides by free chlorine: identification and behaviour of reaction products by UPLC-MS/MS. *Journal of Environmental Management* 166, 466-477. doi: 10.1016/j.jenvman.2015.10.048
- Grung M., Hemstad E. S., Moe M., Schlabach M., Svenson A., Thomas K. et al. (2007). *Norwegian pollution control authority. Human and veterinary pharmaceuticals, narcotics, and personal care products in the environment: current state of knowledge and monitoring requirements*. Report TA-2325/2007, IVL - Swedish Environmental Research Institute, www.miljodirektoratet.no/old/klif/publikasjoner/2325/ta2325.pdf, acessado a 2 de maio de 2016
- Infarmed (2011). Estatística do medicamento. www.infarmed.pt/portal/page/portal/infarmed/monitorizacao_do_mercado/observatorio/estatistica_do_medicamento/EstMed-2011.pdf, acessado a 2 de dezembro de 2012
- Infarmed (2013). Estatística do medicamento. www.infarmed.pt/portal/page/portal/infarmed/monitorizacao_do_mercado/observatorio/estatistica_do_medicamento/e

- estatística_do_medicamento_anteriores/estat_Medic_2013_0.pdf, acessado a 2 de fevereiro de 2015
- Hughes S., Kay P., Brown L. (2013). Global synthesis and critical evaluation of pharmaceutical data sets collected from river systems. *Environmental Science & Technology* 47 (2) 661-677. doi: 10.1021/es3030148
- Kummerer K. (2010). Pharmaceuticals in the environment. *Annual Review of Environment and Resources* 35 57-75. doi: 10.1146/annurev-environ-052809-161223
- Leung H., Jin L., Wei S., Tsui M., Zhou B., Jiao L. *et al.* (2013). Pharmaceuticals in tap water: human health risk assessment and proposed monitoring framework in China. *Environmental Health Perspectives* 121(7) 839-846. doi: 10.1289/ehp.1206244
- Moreno-Gonzalez R., Rodriguez-Mozaz S., Huerta B., Barcelo D., Leon V. (2016). Do pharmaceuticals bioaccumulate in marine molluscs and fish from a coastal lagoon? *Environmental Research* 146, 282-298. doi: 10.1016/j.envres.2016.01.001
- Novo A., Andre S., Viana P., Nunes O., Manaia C. (2013). Antibiotic resistance, antimicrobial residues and bacterial community composition in urban wastewater. *Water Research* 47(5) 1875-1887. doi: 10.1016/j.watres.2013.01.010
- Pereira A., Silva L., Meisel L., Lino C., Pena A. (2015). Environmental impact of pharmaceuticals from Portuguese wastewaters: geographical and seasonal occurrence, removal and risk assessment. *Environmental Research* 136, 108-119. doi: 10.1016/j.envres.2014.09.041
- USEPA (2011). Exposure factors handbook. United States Environmental Protection Agency, acessado a 2 de fevereiro de 2016
- USEPA (2005). Guidance on selecting age groups for monitoring and assessing childhood exposures to environmental contaminants, risk assessment. United States Environmental Protection Agency, EPA/630/P-03/003F. Available from: National Technical Information Service, Springfield, VA, and online at epa.gov/ncea, acessado a 2 de fevereiro de 2016.
- 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. doi: 10.1016/j.scitotenv.2012.04.028
- WHO (2011). Pharmaceuticals in drinking-water. World Health Organization, Geneva. www.who.int/water_sanitation_health/publications/2011/pharmaceuticals/en/, acessado a 2 de fevereiro de 2014