



7, 8 e 9
Março 2018
ÉVORA
Évora Hotel

GESTÃO DOS
RECURSOS HÍDRICOS:
NOVOS
DESAFIOS

PERFIL DA OCORRÊNCIA/CONSUMO DO MEDICAMENTO DE AÇÃO FARMACOLÓGICA EM ÁGUAS SUPERFICIAIS E SUBTERRÂNEAS

Leonor, MEISEL¹, Paula, VIANA², Ana Rita, LOPES³, Sofia, BATISTA⁴, Felisbina, QUADRADO⁵

¹ Licenciada em Medicina Veterinária e Doutorada em Toxicologia, Unidade de Avaliação de Medicamentos, INFARMED, I.P., Parque da Saúde, Avenida do Brasil, Lisboa; leonor.meisel@infarmed.pt, tel.: 217987170

² Eng^a Química, Técnica Superior, Agência Portuguesa do Ambiente I.P., Departamento de Recursos Hídricos, Divisão do Estado Qualitativo da Água, Rua da Murgueira, 9/9A – Zambujal, Ap. 7585, 2610-124 Amadora; paula.viana@apambiente.pt, tel.: 214728200.

³ Licenciada em Geologia e Mestre em Georecursos; Agência Portuguesa do Ambiente I.P., Departamento de Recursos Hídricos, Divisão do Estado Qualitativo da Água, Rua da Murgueira, 9/9A – Zambujal, Ap. 7585, 2610-124 Amadora; ana.rita@apambiente.pt, tel.: 214728200.

⁴ Licenciada e Doutorada Eng^a Agronómica, Técnica Superior; Agência Portuguesa do Ambiente I.P., Departamento de Recursos Hídricos, Divisão do Estado Qualitativo da Água, Rua da Murgueira, 9/9A – Zambujal, Ap. 7585, 2610-124 Amadora; sofia.batista@apambiente.pt, tel.: 214728200.

⁵ Eng^a do Ambiente, Diretora de Departamento; Agência Portuguesa do Ambiente I.P., Departamento de Recursos Hídricos, Rua da Murgueira, 9/9A – Zambujal Ap. 7585, 2610-124 Amadora; maria.quadrado@apambiente.pt, tel.: 214728200.

Resumo

A ocorrência de compostos emergentes, nomeadamente de medicamentos de ação farmacológica, tanto nas águas superficiais como nas águas subterrâneas, tem merecido atenção crescente a nível da UE.

Os resultados, obtidos em dois anos de amostragem, revelaram a deteção de substâncias ativas pertencendo a distintos grupos farmacoterapêuticos. Tornou-se, assim, urgente implementar uma abordagem sistematizada que permitisse, numa fase inicial, realizar uma avaliação dos fármacos mais frequentemente detetados nas águas superficiais e subterrâneas. Perante isso, compará-los com a evolução do seu consumo e avaliar a exposição preditiva para a Europa e Portugal.

O consumo total de 2008 a 2016 foi de 597 ton., 153 ton. e 32 ton. respetivamente para os anti-inflamatórios, sistema nervoso central e aparelho cardiovascular. Ao comparar-se a quantidade consumida com o número de ocorrências, não existe uma relação direta. A atenolol foi a única encontrada quase em todas as estações de recolha, nas águas superficiais e subterrâneas. Ao considerar-se a exposição ambiental, a lamotrigina, atenolol e telmisartan exibiram em Portugal, valores superiores ao valor limite de 0.01µg/L, resultando em potencial risco inerente à sua distribuição regional. Os resultados observados da ocorrência perfilam uma prescrição específica para a população idosa, que tem aumentado nos últimos anos. Neste grupo etário, onde existe uma maior prevalência de doenças crónicas, os medicamentos de eleição pertencem precisamente aos grupos farmacoterapêuticos descritos.

Palavras-chave: substância farmacologicamente ativa (SfA), consumo, exposição ambiental

Tema: Qualidade da Água e Ecossistemas



7, 8 e 9
Março 2018
ÉVORA
Évora Hotel

GESTÃO DOS
RECURSOS HÍDRICOS:
**NOVOS
DESAFIOS**

1. INTRODUÇÃO

Desde os anos 70-80 que o medicamento de uso humano e os seus possíveis potenciais efeitos no binómio ambiente / saúde começaram a chamar a atenção da comunidade científica (Sebastine e Wakeman, 2003). Precisamente nesses anos houve um grande investimento no desenvolvimento de novas moléculas de ação farmacológica direcionado para o tratamento das doenças oncológicas, neurológicas e infecciosas. Dados recentes, de 2016, evidenciam que os países da união europeia representam a maior fatia do mercado de medicamentos, compreendendo um total de exportação no mesmo ano de 144,2 bilhões de euros e uma importação de 75,4 bilhões de euros (Medicine use statistics - Statistics Explained, 2016).

O perfil do consumo do medicamento varia de país para país, consoante os protocolos clínicos e / ou o tipo de patologia existente. No entanto, devido ao envelhecimento da população europeia, existem padrões transversais de consumo de grupos farmacoterapêuticos prescritos nos vários países abrangendo o sistema nervoso central, cardiovascular e processos inflamatórios, muito embora a quantidade consumida seja variável (World Health Organization. The World Medicines Situation, 2004).

Quando os medicamentos são administrados, as suas substâncias ativas podem, eventualmente, estar sujeitas a uma farmacocinética, a qual é específica para cada substância. Neste contexto essas substâncias farmacologicamente ativas (SfA) atingem as águas residuais pela urina e / ou fezes, podendo não ser, de todo, removidas pelas estações de tratamento de águas (ETARs) e contaminar o sistema hídrico e / ou lamas, sedimentos, solos. Por o seu risco no ecossistema ainda ser em parte desconhecido são cientificamente chamadas de “contaminantes emergentes”. Atualmente converteram-se em importantes indicadores das atividades antropogénicas. Assim, com o atual desenvolvimento dos métodos analíticos, cada vez mais sensíveis e robustos, têm sido detetados com frequência nos diferentes compartimentos ambientais em concentrações muito baixas (Meisel, 2017).

As concentrações das SfAs no ambiente depende de vários fatores, tais como, consumo dos medicamentos, da percentagem de absorção e eliminação do organismo humano, das características físico-químicas, da eficiência e taxa de remoção da ETAR, do volume das águas de superfícies e capacidade de remoção no ambiente (Ter Laak et al., 2010).

Numerosos trabalhos científicos têm publicado concentrações de SfAs medidas no ambiente (CMA), quer nos influentes / efluentes das ETARs, quer nas águas de superfície, nas águas subterrâneas, assim como na água de consumo humano (Valcárcel et al. 2011), (Lopez-Serna et al., 2015), (Pereira et al. 2015, 2017).

Poder-se-á deduzir, à priori, que poderão existir no ambiente numerosas substâncias ativas provenientes dos medicamentos. Estes ao serem autorizados para venda no mercado são sujeitos, numa etapa preliminar (fase I), a uma análise preditiva do risco ambiental baseada na dose máxima e no consumo (valor padrão de penetração no mercado) e na quantidade de água residual utilizada por cada habitante / dia, que ao sair da ETAR está teoricamente sujeita a uma diluição de 10. No caso da exposição do medicamento nas águas de superfície ser superior ou igual ao valor limite de 0,01 µg/L ou mostrar um logKow superior a 4.5, o seu destino e efeito no ambiente terá de ser analisado e avaliado (Meisel et al., 2009).



7, 8 e 9
Março 2018
ÉVORA
Évora Hotel

GESTÃO DOS
RECURSOS HÍDRICOS:
**NOVOS
DESAFIOS**

Posteriormente, na gestão do risco, é economicamente inoportável realizar análises para a quantificação de todas essas substâncias nos diferentes compartimentos ambientais. Tornou-se, assim, urgente implementar uma abordagem sistematizada que permitisse, numa fase inicial, a deteção qualitativa alargada das substâncias, utilizando métodos alternativos como sejam os amostradores passivos. E, perante os dados obtidos iniciar programas de minimização do risco dos medicamentos em causa, como por exemplo a inserção de medidas de precaução e segurança no resumo das características do medicamento e folheto informativo.

A própria Comissão Europeia definiu um mecanismo sujeito à elaboração de uma lista de vigilância, a qual tem como finalidade monitorizar as substâncias incluídas na lista e aumentar o conhecimento acerca da ocorrência dessas substâncias ou grupo de substâncias, nas águas superficiais da UE, como base para futuros exercícios de priorização de substâncias prioritárias (Decisão de Execução (UE) 2015/495, 2015). Por sua vez, a Diretiva 2014/80/EU de 20 junho, que altera o anexo II da Diretiva 2006/118/CE, (transposta para o direito interno pelo Decreto-Lei nº 34/2016 de 28 de junho), apresenta também a necessidade do melhor conhecimento dos poluentes emergentes, criando uma lista de vigilância para poluentes nas águas subterrâneas onde se inserem os medicamentos de ação farmacológica.

Em suma, para uma análise do risco ambiental mais eficiente, o perfil da deteção das substâncias ativas no ambiente deverá ser sustentado por dados da respetiva farmacocinética, consumo e valores da concentração preditiva ambiental (exposição). Neste sentido, foi celebrado um protocolo de colaboração entre a Agência Portuguesa do Ambiente, I.P. (APA, I.P.), e o INFARMED com o intuito da partilha, disponibilização e atualização de informação especializada sobre o risco ambiental do medicamento e sua ocorrência no meio hídrico.

É objetivo do presente trabalho:

- 1) Realizar uma avaliação dos grupos farmacoterapêuticos mais frequentemente detetados nas águas superficiais e subterrâneas, comparando-os com a evolução do seu consumo ao longo dos últimos 8 anos (dados colhidos de 2 em 2 anos)
- 2) Determinar a concentração preditiva ambiental total e refinada (tCPA, rCPA) para Europa e Portugal (2016) verificando se a abordagem regulamentar instituída é fiável para os grupos farmacoterapêuticos selecionados.



7, 8 e 9
Março 2018
ÉVORA
Évora Hotel

GESTÃO DOS
RECURSOS HÍDRICOS:
NOVOS
DESAFIOS

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. Consumo dos diferentes grupos farmacoterapêuticos para o SNC

O departamento de avaliação económica do INFARMED disponibilizou informação sobre o número de embalagens dos diferentes grupos farmacoterapêuticos utilizados no serviço nacional de saúde durante os anos de 2008 – 2010 – 2012 – 2014 – 2016 em uso ambulatorio. Tal permitiu fazer uma análise quantitativa (mg-kg-toneladas) do consumo desses medicamentos e respetivas substâncias ativas para o período sequencial em causa.

2.2. Cálculo da tCPA para a Europa e Portugal – ano de 2016

Para o cálculo da exposição ambiental total foi utilizada a equação inserida em baixo (Besse et al., 2008), (Almeida et al., 2014).

$$tCPA (\mu g/L) = [C \times (F_{excretada})]/(Q_{efluente} \times Hab \times Diluição \times 365) \quad (1)$$

Nesta equação, *C* representa a quantidade calculada por substância ativa consumida no ano de 2016; *F excretada* a percentagem de substância ativa excretada, 100%; *Q efluente*, representa a quantidade de água utilizada por cada habitante/dia, sendo o valor padrão utilizado na União Europeia (EU) de 200 L habitante/dia. Em Portugal (PT) esse valor foi calculado de 133 L habitante/dia (Pereira et al. 2017). *Hab.* População em PT, 2016 - 10 341 330 habitantes; *Diluição* é o fator de diluição dos efluentes das estações de tratamento de águas nas águas de superfície, cujo valor padrão é 10; 365 refere-se ao número de dias por ano.

Para cada substância ativa foram determinados e comparados os dois valores de tCPA. Um que corresponde ao valor padrão europeu (200 L habitante/dia) e o outro referente ao valor de Portugal (133 L habitante/dia).

2.3. Cálculo da rCPA – ano 2016

A tCPA poderá ser refinada após o seu cálculo, considerando a exposição “real” no ambiente de cada substância ativa (rCPA). Assim, foi tida em conta a percentagem de excreção da molécula inalterada adicionada à percentagem glucoronada caso exista (metabolito glucoronado é desconjugado na ETAR dando origem à substância ativa).

2.4. SFAs detetadas no meio hídrico

Os resultados dos fármacos detetados no meio hídrico de acordo com a metodologia de amostragem passiva e analisados num sistema de cromatografia líquida de ultra eficiência acoplada à espetrometria de massa foram fornecidos pelo departamento de recursos hídricos da agência portuguesa do ambiente no âmbito do protocolo existente entre as duas entidades (APA E INFARMED).



7, 8 e 9
Março 2018
ÉVORA
Évora Hotel

GESTÃO DOS
RECURSOS HÍDRICOS:
**NOVOS
DESAFIOS**

3. RESULTADOS / DISCUSSÃO

3.1. Seleção dos grupos farmacoterapêuticos - consumo e evolução temporal

As SfAs detetadas nas 12 estações foram associadas por grupo farmacoterapêutico, sobressaindo os anti-inflamatórios, sistema nervoso central, aparelho cardiovascular, anti-infecciosos, antirreumáticos, antibióticos e diuréticos. Como os antibióticos e os outros fármacos representaram, no seu conjunto, uma parte menos significativa, apenas os três primeiros grupos foram selecionados para análise sequente.

Verificou-se que o consumo total durante os anos selecionados (2008 – 2010 – 2012 – 2014 – 2016), foi de 597 ton., 153 ton. e 32 ton. respetivamente para a classe dos anti-inflamatórios, sistema nervoso central e aparelho cardiovascular. Correspondendo a um número de 17 substâncias ativas ocorridas no ambiente e passíveis de ser analisadas.

O ácido acetilsalicílico foi retirado das substâncias a avaliar por não refletir o seu uso na medicina humana, mas em medicina veterinária. Ao ser administrado ao homem o ácido acetilsalicílico é excretado principalmente como ácido salicílico livre e conjugado, sendo de expectar esta molécula no ambiente. Como o fármaco também é aplicado nas rações dos animais de exploração existe, neste caso, a possibilidade de aparecer no ambiente inalterado. Foi identificado em 5 de 12 pontos de recolha.

As tabelas 1, 2 e 3 resumem a distribuição das SfAs por grupo farmacoterapêutico, o consumo no ano 2016 e o número de ocorrências nas 12 estações estudadas.

Tabela 1. Anti-inflamatórios, consumo (2016) e número de ocorrências

Anti-inflamatórios	Consumo ano 2016	Ocorrências
	Kg	Nº de Estações
Ibuprofeno	90 700	3/12
Diclofenac	8 800	4/12
Etoricoxib	1 700	1/12
Cetoprofeno	301	2/12

Tabela 2. Sistema Nervoso Central, consumo (2016) e número de ocorrências

Sistema Nervoso Central	Consumo ano 2016	Ocorrências
	Kg	Nº de Estações
Metamizol	17 900	2/12
Carbazepina	7 900	9/12
Venlafaxina	3 600	3/12
Tramadol	1 800	8/12
Lamotrigina	843	6/12
Zolpidem	328	2/12
Lorazepam	227	7/12
Olanzepina	90	4/12

Tabela 3. Sistema Cardiovascular, consumo (2016) e número de ocorrências

Sistema Cardiovascular	Consumo ano 2016	Ocorrências
	Kg	Nº de Estações
Atorvastatina	2 200	3/12
Valsartan	1 800	5/12
Propanolol	1 100	1/12
Atenolol	938	11/12
Telmisartan	685	5/12

As SfAs detetados em mais de 3 estações por ordem decrescente de ocorrência foram: diclofenac e ibuprofeno (anti-inflamatórios), carbazepina, tramadol, lorazepam, lamotrigina, olanzepine, venlafaxina (sistema nervoso central) e atenolol, telmisartan, valsartan e atorvastatina (sistema cardiovascular).

Ao comparar-se a quantidade consumida com a ocorrência, não existe uma relação direta. Confirma-se que as moléculas mais consumidas estão presentes no ambiente sujeitas a uma distribuição espacial. Apenas a atenolol foi detetada na maioria das estações e águas subterrâneas. Refira-se que para além do consumo são também as características físico-químicas inerentes às substâncias e % de excreção inalterada da SfA, que ditam a sua possível persistência no ambiente (Meisel, 2017).

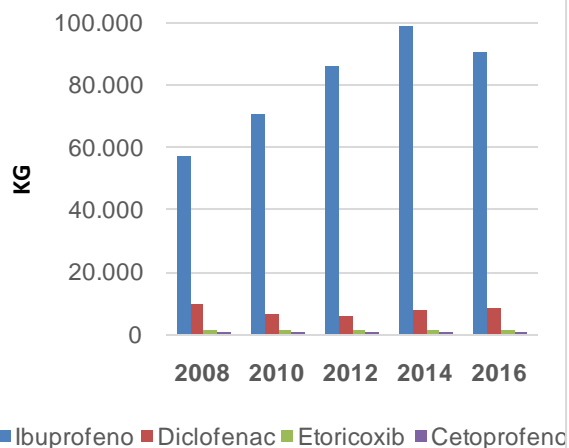
Excetuando a ibuprofeno (2%) e diclofenac (40%), todas as outras substâncias são excretadas na urina e / ou fezes em concentrações muito elevadas como inalteradas ou glucoronadas. Elas revelam uma capacidade de absorção fraca às lamas e sedimento o que presumivelmente as leva a serem detetadas nas águas de superfície.

Do grupo dos anti-inflamatórios apenas ibuprofeno e diclofenac apresentam um log Kow superior a 4.5, portanto persistentes, com capacidade de bioacumulação e potencialmente tóxicas para o meio ambiente. Ambas são eliminadas na urina e fezes em baixas concentrações, contudo, são também de aplicação tópica o que poderá originar o seu aparecimento inalterado no ambiente em concentrações bastante altas.

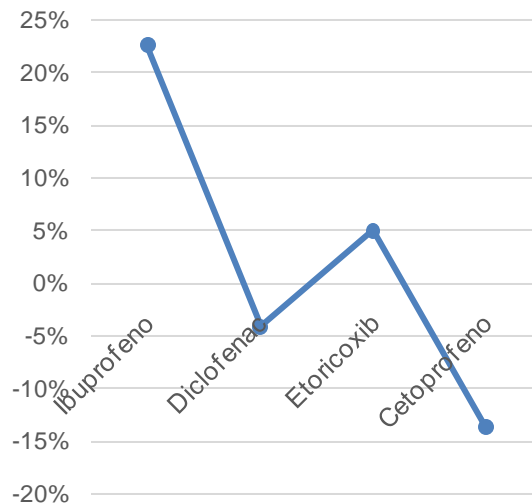
A carbazepina foi detetada na maioria das estações (9/12) depois do tramadol (8/12) e antes do atenolol (11/12). Este último é de todas as substâncias aquela que apresenta o valor mais alto de solubilidade na água (0.429 mg/mL), possui um coeficiente de adsorção muito baixo (Log Koc 2,17) e é 90% excretado inalterado (50% na urina e 40% nas fezes). Estas propriedades deixam prever a elevada frequência de deteção não só nas águas superficiais como também nas subterrâneas. Valsartan é praticamente excretado inalterado (urina 13% e fezes 83%), é persistente no ambiente (log Kow 3.68) e a única que não se encontra ionizada (Drugbank 2018).

Ao considerar-se a evolução do consumo dos grupos farmacoterapêuticos analisados ao longo dos 8 anos (com intervalos de 2 anos), verificou-se que para as diferentes substâncias selecionadas, apenas a atorvastatina e a metamidazol apresentaram um aumento significativo do seu uso desde 2008 a 2016; para as restantes SfAs observaram-se flutuações ao longo do período estudado. A atenolol, lorazepam, tramadol e valsartan apresentaram descidas significativas. Ao analisar-se a quota do consumo de 2016 e confrontando-o com 2008, apura-se que o grupo farmacoterapêutico do sistema nervoso central integra o maior número de fármacos com as taxas de utilização mais elevadas. A figura 1 A) B) C) mostra a evolução temporal do consumo para o período analisado (2008-2016) assim como a quota de consumo 2016 comparado com 2008 para os diferentes grupos farmacoterapêuticos.

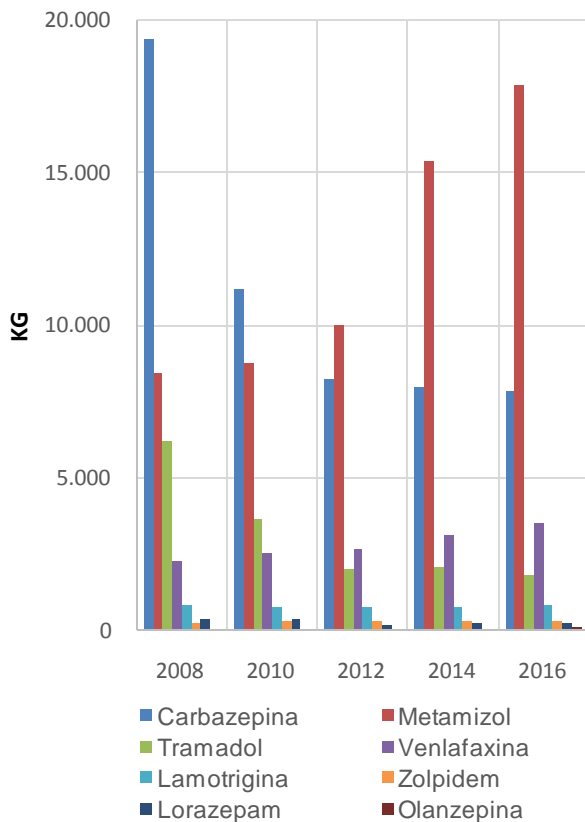
**Anti-inflamatórios
evolução 2008-2016**



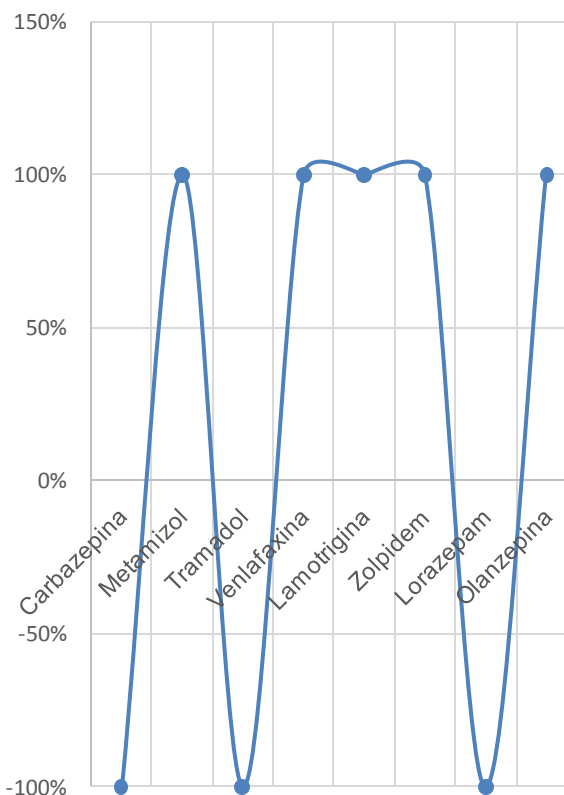
Quota 2016 comparada com 2008



**Sistema Nervoso Central
evolução 2008-2016**



Quota 2016 comparada com 2008



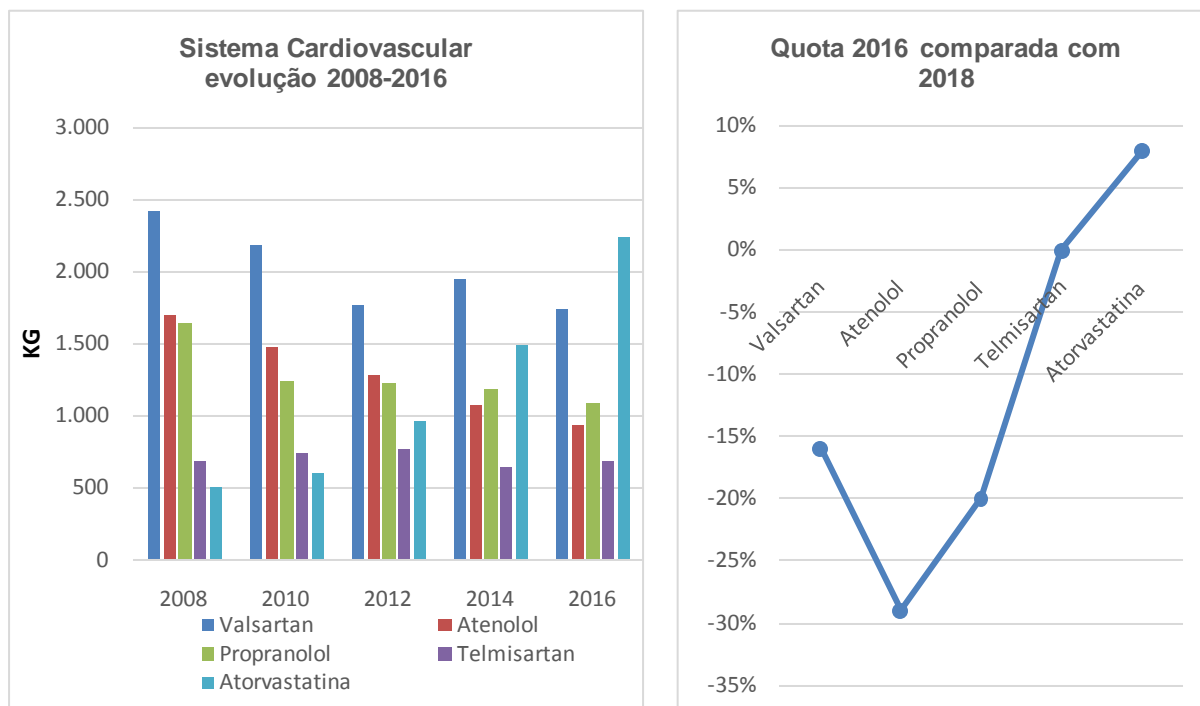


Figura 1. A) B) C) evolução temporal do consumo de 2008 a 2016 e a quota de consumo 2016 comparado com 2008 dos diferentes grupos farmacoterapêuticos.

3.2. Concentração preditiva ambiental total (CPA) e refinada para Europa e Portugal (ano 2016)

A maioria das SfAs evidenciou tanto para a Europa como para Portugal, uma exposição preditiva superior ao limite de 0.01 µg/L (ibuprofeno 1,05 µg/L) estipulado pela norma orientadora da agência europeia dos medicamentos (guideline ERA, 2006). Este resultado deixa prever um possível efeito destes medicamentos no sistema trófico. Para o grupo cetoprofen, zolpidem, lorazepam e olanzepine a CPA insignificante. No entanto, a lamotrigina, atenolol e telmisartan exibiram em Portugal, valores superiores ao valor limite de 0.01µg/L, assumindo-se um potencial risco, inerente à distribuição regional para estas substâncias. Como quase todas as substâncias são excretadas inalteradas em percentagens bastante elevadas, poder-se-á concluir que a CPA refinada tem valores muito próximos da total.

Importante realçar que estes resultados deixam deduzir, que a exposição preditiva suportada pela norma regulamentar para a avaliação do risco do medicamento deverá ter em atenção os aspetos regionais de uso e ocorrência do medicamento.



7, 8 e 9
Março 2018
ÉVORA
Évora Hotel

GESTÃO DOS
RECURSOS HÍDRICOS:
NOVOS
DESAFIOS

4. CONCLUSÃO

O consumo total durante os anos selecionados (2008 – 2010 – 2012 – 2014 – 2016), foi de 597 ton., 153 ton. e 32 ton. respetivamente para a classe dos anti-inflamatórios, sistema nervoso central e aparelho cardiovascular.

Ao comparar-se a quantidade consumida com a ocorrência, não existe uma relação direta. As moléculas mais consumidas estão presentes no ambiente sujeitas a uma distribuição espacial. Apenas a atenolol foi detetada na maioria das estações e águas subterrâneas. É de todas as substâncias aquela que apresenta o valor mais alto de solubilidade na água (0.429 mg/mL), possui um coeficiente de adsorção muito baixo (Log K_{oc} 2,17) e é 90% excretado inalterado (50% na urina e 40% nas fezes).

Excetuando a ibuprofeno (2%) e diclofenac (40%), praticamente todas as substâncias são excretadas na urina e / ou fezes em concentrações muito elevadas como moléculas inalteradas ou glucoronadas, mostrando uma capacidade de absorção fraca às lamas e sedimento o que presumivelmente as leva a serem detetadas nas águas de superfície.

Do grupo dos anti-inflamatórios apenas ibuprofeno e diclofenac apresentam um log K_{ow} superior a 4.5, portanto persistentes, com capacidade de bioacumulação e potencialmente tóxicas para o meio ambiente. Ambas são eliminadas na urina e fezes em baixas concentrações, contudo, como são também de aplicação tópica surgem no ambiente em concentrações bastante altas.

A evolução do consumo dos grupos farmacoterapêuticos analisados ao longo dos últimos 8 anos (com intervalos de 2 anos), mostrou que para as diferentes substâncias selecionadas, apenas a atorvastatina e a metamidazol apresentaram um aumento significativo do seu uso desde 2008 a 2016; as restantes SfAs revelaram flutuações ao longo do período estudado. A quota do consumo de 2016 confrontado com a de 2008, deixa concluir que o grupo farmacoterapêutico do sistema nervoso central integra o maior número de fármacos com as taxas de utilização mais elevadas.

A maioria das SfAs evidenciou tanto para a Europa como para Portugal, uma exposição preditiva superior ao limite de 0.01 µg/L. No entanto, a lamotrigina, atenolol e telmisartan exibiram em Portugal, valores superiores ao valor limite de 0.01µg/L, assumindo-se um potencial risco, inerente à distribuição regional para estas substâncias.

Importante realçar que estes resultados deixam deduzir, que a exposição preditiva suportada pela norma regulamentar para a avaliação do risco do medicamento deverá ter em atenção os aspetos regionais de uso e ocorrência do medicamento.

Os resultados observados da ocorrência perfilam uma prescrição específica para a população idosa, que tem aumentado nos últimos anos. Neste grupo etário, onde existe uma maior prevalência de doenças crónicas, os medicamentos de eleição pertencem precisamente aos grupos farmacoterapêuticos descritos.



7, 8 e 9
Março 2018
ÉVORA
Évora Hotel

GESTÃO DOS
RECURSOS HÍDRICOS:
NOVOS
DESAFIOS

5. AGRADECIMENTOS

As autoras agradecem ao departamento de avaliação económica do INFARMED a ajuda prestada no provimento do número de embalagens referentes aos grupos farmacoterapêuticos analisados.

6. REFERÊNCIAS

Sebastine IM, Wakeman RJ. (2003). Consumption and Environmental Hazards of Pharmaceutical Substances in the UK. *Process Saf Environ Prot.* 81(4), 229-235.

Medicine use statistics - Statistics Explained (2016). http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Medicine_use_statistics (acedido a 5 de Dezembro, 2017).

World Health Organization (2004). The World Medicines Situation. WHO 1-151. doi:10.1089/acm.2009.0657.

Meisel, M. L. (2017). Medicamentos e o Ambiente. Universidade de Lisboa. Ed. Pharmavalue: Focus on Evolution.

Ter Laak T.L., Van der Aa M., Houtman C. J., Stoks P.C., VanWezel A.P.(2010). Relating environmental concentrations of pharmaceuticals to consumption: a mass balance approach for the river Rhine. *Environ Int.* 36, 403–9.

Pereira A. S., Silva L., Laranjeiro S. M., Meisel M. L., Lino C. , Pena A. (2017). Human pharmaceuticals in portuguese rivers: The impact of water scarcity in the environmental risk. *Science of The Total Environment.* 609, 1182-1191.

Pereira, A., Silva, L., & Meisel M. L., Pena, A., (2015). Fluoroquinolones and Tetracycline Antibiotics in a Portuguese Aquaculture System and Aquatic Surroundings: Occurrence and Environmental Impact. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 78, 959-975.

Lopez-Serna R., Jurado A., Vazquez-Suné E., Carrera J., Petrovic M., Barcelo D. (2013). Occurrence of 95 pharmaceuticals and transformation products in urban groundwaters underlying the metropolis of Barcelona, Spain. *Environ Pollut.* 174, 5–15.

Valcárcel Y., González A. S., Rodríguez-Gil J.L., Romo-Maroto R., Gil A., Catalá M. (2011). Analysis of the presence of cardiovascular and analgesic/anti-inflammatory/antipyretic pharmaceuticals in river- and drinking-water of the Madrid Region in Spain. *Chemosphere.* 82, 1062–71.

Meisel, M. L., Costa, M. do C., Pena A. (2009) Regulatory approach on environmental risk assessment. Risk management recommendations, reasonable and prudent alternatives; *Ecotoxicology.* 18, 1176–1181

Besse, J.P., Kausch C.B., Garric, J. (2008) Exposure Assessment of Pharmaceuticals and Their Metabolites in the Aquatic Environment: Application to the French Situation and Preliminary Prioritization. *J. Hum. Ecol. Risk Assess.* 4, 665–695.



7, 8 e 9
Março 2018
ÉVORA
Évora Hotel

GESTÃO DOS
RECURSOS HÍDRICOS:
**NOVOS
DESAFIOS**

Almeida, A., Duarte, S., Nunes, R., Rocha, H., Pena, A., Meisel, L. (2014) Human and Veterinary Antibiotics Used in Portugal—A Ranking for Ecosurveillance. *Toxics*. 2, 188-225.

Pereira, A., Silva L., Lino C., Meisel M. L. Pena A. (2017). A critical evaluation of different parameters for estimating pharmaceutical exposure seeking an improved environmental risk assessment. *The Science of the total environment*. 603-604, 226-236.

Drugbank <https://www.drugbank.ca/> (acedido a 15 de Janeiro, 2018).

Guideline on environmental risk assessment of medicinal products for human use (2006) - Doc. Ref. EMEA/CHMP/SWP/4447/00 corr 21*