



Fundamentos para o desenvolvimento de um novo método de avaliação do estado de conservação e de restauração de ecossistemas de águas superficiais.

LILIANA OLIVEIRA MARTINS

outubro de 2023

INSTITUTO SUPERIOR DE ENGENHARIA DO PORTO

MESTRADO EM ENGENHARIA QUÍMICA



Fundamentos para o desenvolvimento de um novo método de avaliação do estado de conservação e de restauração de ecossistemas de águas superficiais contaminados por fármacos

Liliana Oliveira Martins (1150717)

Orientadores

Professora Cristina Delerue-Matos

Doutora Elena Surra

Fundamentos para o desenvolvimento de um novo método de avaliação do estado de conservação e de restauração de ecossistemas de águas superficiais contaminados por fármacos

Liliana Oliveira Martins

Orientadores:

Professora Cristina Delerue-Matos – REQUIMTE-LAQV, Instituto Superior de Engenharia do Porto

Doutora Elena Surra – REQUIMTE-LAQV, Instituto Superior de Engenharia do Porto

Agradecimentos

Um agradecimento especial às minhas orientadoras a Doutora Cristina Delerue-Matos e a Doutora Elena Surra, que fizeras os possíveis e os impossíveis por mim.

Gostaria de agradecer a Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT) *BiodivRestore Joint Call 2020-2021 - European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under grant agreement No 101003777* através do projeto internacional BioReset (BiodivRestore-406 / DivRestore/0002/2020).

Agradeço a todos os que me acompanharam durante este percurso académico, desde amigos, a família a todos os professores.

Ao meu primo Jorge, ao meu tio Manel e ao meu amigo Gil, um grande obrigado por terem olhado por mim durante este semestre. Esta tese é dedicada a vocês, que perdi tão cedo, mas que sei que ficam orgulhosos por me ver a acabar.

Resumo

Os Fármacos (F) nas águas superficiais representam preocupação para a comunidade científica devido ao risco de efeitos adversos para os ecossistemas aquáticos e a saúde humana, sendo os efluentes das Estações de Tratamento de Águas Residuais (ETAR) as principais fontes de emissão no ambiente.

Neste Trabalho foi criada uma base de dados de monitorização ambiental de F que inclui 2967 registos de concentração, localização e data de amostragem relativa a 9 dos principais rios portugueses e aos efluentes de 12 ETAR. A análise mostra que dos 136 F detetados nos efluentes de ETAR, apenas 56 F foram detetados também nas águas superficiais portuguesas, sendo os analgésicos/AINEs, os antibióticos, as drogas psiquiátricas e os reguladores do colesterol as classes terapêuticas mais presentes. Observa-se uma clara diferença entre a quantidade de dados disponíveis para o sul do país (quase ausentes) e o centro-norte do país, o que pode levar a subestimar riscos ambientais existentes em locais não sujeitos a monitorização. O Valor de Ocorrência (VO) de F, calculado tendo em conta o número e a distribuição espaço-temporal de dados, mostra que dos 136 F detetados nos efluentes de ETAR, 23 apresentam VO Médio e 113 VO Baixo. Nenhum dos F mostrou um valor de ocorrência Alto ou Muito Alto, devido principalmente ao baixo número de dados por local analisado, enquanto no caso das águas superficiais há uma diferença grande entre os F muito estudados e outros pouco estudados, tendo 6 F valor de ocorrência Muito Alto ou Alto (carbamazepina, citalopram, clarithromicina, ibuprofeno, trimethoprim, venlafaxina).

Apesar das ETAR mostrarem alguma capacidade de remoção e os ecossistemas aquáticos uma parcial capacidade de autodepuração, a Análise do Quociente de Risco Ambiental (RQ) mostra, numa análise em média nacional, que a carbamazepina, a fluoxetina, o ibuprofeno, a azitromicina, o 17-beta estradiol, o 17-alfa-etinilestradiol, e a estrona, são os únicos F a apresentar $RQ > 1$ (Alto), todos os outros mostram RQ Médio ou Baixo. Os valores de impacto de Ecotoxicidade de água doce calculados com a metodologia “USETOX_Fármacos” (PAF.m³.d), e os valores de RQ, calculados a partir de dados de ecotoxicidade crónica e de Concentração Sem Efeito Observável (NOEC), apresentam uma correlação positiva forte e estatisticamente significativa. Este resultado confirma que os valores de impacto ambiental obtidos através da metodologia de Análise de Ciclo de Vida (ACV), para além de ser usados para comparar cenários diferentes entre eles, como a literatura científica refere, podem ser correlacionados com confiança com os

valores de RQ se estes forem calculados a partir de dados de EC obtidos em ensaios de ecotoxicidade crónica ou de concentração máxima sem efeito observado, proporcionando uma perceção real e de fácil compreensão do risco para o ambiente associado à presença de F.

Palavras-chave: Fármacos, Quociente de Risco Ambiental, Análise de Ciclo de Vita, Ecotoxicidade de água doce, Método USETox

Abstract

The pharmaceuticals (F) present in surface waters represent a concern for the scientific community due to the risk of adverse effects on aquatic ecosystems and human health, with effluents from Wastewater Treatment Plants (WWTP) being the main sources of emission in the environment.

In this work a database of environmental monitoring of F was created that includes 2967 records of concentration, location and sampling date of 9 of the main Portuguese rivers and the effluents of 12 WWTP. The analysis shows that of the 136 F detected in WWTP effluents, only 56 F were also detected in Portuguese surface waters, with analgesics/NSAIDs, antibiotics, psychiatric and cholesterol regulators being the most common therapeutic classes. There is a clear difference between the amount of data available for the south of the country (almost absent) and the north-center of the country, which may lead to underestimating the environmental risks in places not submitted to monitoring. The Occurrence Value (VO) of F, calculated taking into account the number and spatio-temporal distribution of the data, shows that of the 136 F detected in the effluents of the WWTP, 23 have Medium VO *and* 113 Low VO. None of the F presented High or Very High occurrence value, mainly due to the low number of data per site analyzed. In the case of surface waters there is a great difference between the F much studied and others little studied, having 6 F occurrence value Very High or High (carbamazepine, citalopram, clarithromycin, ibuprofen, trimethoprim, venlafaxine).

Although WWTPs have some removal capacity and aquatic ecosystems have a partial capacity for self-purification, the Environmental Risk Quotient (QR) Analysis shows, in a national average analysis, that carbamazepine, fluoxetine, ibuprofen, azithromycin, 17-beta estradiol, 17-alpha-ethinylestradiol and estrone are the only F to present $RQ > 1$ (High), all others have Medium or Low QR. The impact values of freshwater ecotoxicity calculated with the "USETOX_Fármacos" methodology ($PAF.m^3.d$) and the QR values, calculated from chronic ecotoxicity and no-observable effect (NOEC) data, show a strong and statistically significant positive correlation. This result confirms that the environmental impact values obtained through the Life Cycle Analysis (LCA) methodology, in addition to being used to compare different scenarios with each other, as stated in the scientific literature, can be reliably correlated with the QR values if they are calculated from values of EC50 observed during chronic ecotoxicity assay or from concentrations of No-Observed Effect Concentration (NOEC), providing a

real and easily understandable perception of the risk to the environment associated with the presence of F.

Keywords: Pharmaceuticals, Environmental Risk Quotient, Life Cycle Assessment, Freshwater Ecotoxicity, USETox method

Índice

1. Introdução.....	1
1.1. Enquadramento e Objetivos	1
2. Revisão de Literatura	5
2.1. Presença de Fármacos no ambiente	5
2.2. Concentrações detetadas de fármacos nos cinco continentes	6
2.3. Consumo de Fármacos em Portugal	8
2.4. Metabolismo dos Fármacos no corpo humano	8
2.5. Efeitos nos Ecossistemas e na Saúde Humana devido à presença de Fármacos no meio ambiente.....	10
2.6. Quadro Legislativo	11
2.7. Metodologias para a avaliação da ecotoxicidade dos F nas águas superficiais	12
2.7.1. Análise do Quociente de Risco Ambiental.....	12
2.7.2. Valores de RQ associados à presença dos Fármacos mais comuns nas águas superficiais	14
2.7.3. Análise de Ciclo de Vida	15
2.8.2 Modelo UseTox	16
3. Materiais e Métodos	23
3.1. Seleção e classificação dos Fármacos.....	23
3.2. Análise das ocorrências de Fármacos nas águas superficiais portuguesas	31
3.3. Recolha e integração da base de dados com os dados de ecotoxicidade de Fármacos nas águas superficiais	32
3.4. Análise da Ecotoxicidade Ambiental.....	40
3.4.1. Análise de Risco ambiental ecotoxicológico	40
3.4.2. Elaboração e integração método USETox com novos dados de Fármacos	40
3.4.3. Análise dos impactos ambientais de ecotoxicidade de água doce	47
3.5. Comparação de Resultados e Análise estatística	47
4. Resultados e Discussão	51

4.1.	Disponibilidade de dados dos Fármacos nos efluentes das ETARs e nas águas superficiais portuguesas	51
4.2.	Presença de F nos efluentes da ETARs	52
4.3.	Presença de F nas águas superficiais portuguesas	55
4.4	Cálculo do Valor de Ocorrência (VO) de F nos Efluentes de ETAR e nas águas superficiais portuguesas	60
4.5	Análise do Risco Ambiental	67
4.6	Análise estatística	87
4.7	Discussão Geral dos Resultados	91
5	Conclusão e Trabalhos Futuros	99

Índice de figuras

Figura 1- Estrutura do modelo USEtox. Adaptado de [41]	17
Figura 2- Escalas do modelo USETox. Adaptado de [42]	17
Figura 3- Esquema das relações emissão- dano para os ecossistemas de águas superficiais calculado de acordo com o método USETox 2.0. Adaptado de [43]	19
Figura 4- Número de ocorrência de acordo com as classes terapêuticas de Fármacos (F).	52
Figura 5- Percentagem de ocorrência da classe dos Fármacos (F) detetados nas ETAR.	54
Figura 6- Número de ocorrência de acordo com as classes terapêuticas de Fármacos (F).	55
Figura 7- Número de ocorrências de Fármacos (F) de acordo com a classe terapêutica e dos vários rios estudados.	57
Figura 8- Percentagem de ocorrência da classe dos Fármacos (F) detetados nas águas superficiais.....	59
Figura 9- Concentrações médias dos Fármacos (F) detetadas no Rio Douro e os respetivos desvios padrão (barras verticais).	67
Figura 10- RQ para os Fármacos (F) detetados no rio Douro. A linha vermelha representa o limite inferior do risco ambiental médio (RQ= 0.1).....	68
Figura 11- Ecotoxicidade para a água doce (PAF.m ³ .dia) dos Fármacos (F) do rio Douro calculada através do método USETox. Círculos verdes e laranja representam a ecotoxicidade baixa e média, respetivamente. As linhas representam os valores correspondentes ao risco ambiental alto (vermelha) e médio (azul) para os respetivos F.	68
Figura 12- Concentrações médias dos Fármacos (F) detetadas no Rio Antuã.	70
Figura 13- RQ para os Fármacos (F) detetados no rio Antuã. A linha vermelha representa o limite inferior do Risco ambiental Alto (RQ=1), a linha azul o limite inferior do risco ambiental médio (RQ= 0.1).....	71
Figura 14- Ecotoxicidade para a água doce (PAF.m ³ .dia) dos Fármacos (F) do rio Antuã calculada através do método USEtox. Círculos verdes e laranja representam a ecotoxicidade baixa e média, respetivamente. As linhas representam os valores correspondentes ao risco ambiental alto (vermelha) e médio (azul) para os respetivos F.	72

Figura 15- Concentrações médias dos Fármacos (F) detetados no Rio Ave e os respetivos desvios padrões.....	73
Figura 16- RQ para os Fármacos (F) detetados no rio Ave: a) Escala eixo RQ completa, b) Visão aproximada para os F com $RQ < 1.4$. A linha vermelha representa o limite inferior do Risco ambiental Alto ($RQ=1$), a linha azul o limite inferior do risco ambiental médio ($RQ= 0.1$).....	74
Figura 17- Ecotoxicidade para a água doce ($PAF.m^3.dia$) dos Fármacos (F) do rio Ave calculada através do método USETox. Círculos verdes e laranja representam a ecotoxicidade baixa e média, respetivamente. As linhas representam os valores correspondentes ao risco ambiental alto (vermelha) e médio (azul) para os respetivos F.	75
Figura 18- Concentrações médias dos Fármacos (F) detetados no Rio Ave e os respetivos desvios padrão.	76
Figura 19- RQ para os Fármacos (F) detetados no rio Leça: a) Escala eixo RQ completa, b) Visão aproximada para os F com $RQ < 1.4$. A linha vermelha representa o limite inferior do Risco ambiental Alto ($RQ=1$), a linha azul o limite inferior do risco ambiental médio ($RQ= 0.1$).....	77
Figura 20- Ecotoxicidade para a água doce ($PAF.m^3.dia$) dos Fármacos (F) do rio Leça calculada através do método USEtox. Círculos verdes e laranja representam a ecotoxicidade baixa e média, respetivamente. As linhas representam os valores correspondentes ao risco ambiental alto (vermelha) e médio (azul) para os respetivos F.	78
Figura 21- Concentrações dos F no Rio Lis e os respetivos desvios padrões.	79
Figura 22- RQ para os F detetados no rio Lis: a) Escala eixo RQ completa, b) Visão aproximada para os F com $RQ < 1,50$. A linha vermelha representa o limite inferior do Risco ambiental Alto ($RQ=1$), a linha azul o limite inferior do risco ambiental médio ($RQ= 0.1$).....	79
Figura 23- Ecotoxicidade para a água doce ($PAF.m^3.dia$) dos F do rio Lis calculada através do método USEtox. Círculos verdes e laranja representam a ecotoxicidade baixa e média, respetivamente. As linhas representam os valores correspondentes ao risco ambiental alto (vermelha) e médio (azul) para os respetivos F.....	80
Figura 24- Concentrações dos Fármacos (F) no Rio Minho.	81

Figura 25- RQ para os Fármacos (F) detetados no rio Minho. A linha vermelha representa o limite inferior do risco ambiental médio (RQ= 0.1).....	81
Figura 26- Ecotoxicidade para a água doce (PAF.m ³ .dia) dos Fármacos (F) do rio Minho calculada através do método USEtox. Círculos verdes representam a ecotoxicidade baixa. As linhas representam os valores correspondentes ao risco ambiental alto (vermelha) e médio (azul) para os respetivos F.	82
Figura 27- Concentrações dos Fármacos (F) e respetivos desvios padrão no Rio Mondego.....	82
Figura 28 -RQ para os Fármacos (F) detetados no rio Mondego. A linha vermelha representa o limite inferior do risco ambiental médio (RQ= 0.1).	83
Figura 29- Ecotoxicidade para a água doce (PAF.m ³ .dia) dos Fármacos (F) do rio Mondego calculada através do método USEtox. Círculos verdes representam a ecotoxicidade baixa. As linhas representam os valores correspondentes ao risco ambiental alto (vermelha) e médio (azul) para os respetivos F.....	83
Figura 30- Concentrações dos Fármacos (F) para a ria de Aveiro.	84
Figura 31- RQ para os Fármacos (F) detetados na Ria de Aveiro. A linha vermelha representa o limite inferior do risco ambiental médio (RQ= 0.1).	84
Figura 32- Ecotoxicidade para a água doce (PAF.m ³ .dia) dos Fármacos (F) da ria de Aveiro calculada através do método USEtox. Círculos verdes e laranja representam a ecotoxicidade baixa e média, respetivamente. As linhas representam os valores correspondentes ao risco ambiental alto (vermelha) e médio (azul) para os respetivos F.	85
Figura 33- Concentrações dos F para o rio Tejo.	86
Figura 34- RQ para os Fármacos (F) detetados no Rio Tejo. A linha vermelha representa o limite inferior do risco ambiental médio (RQ= 0.1).....	86
Figura 35- Ecotoxicidade para a água doce (PAF.m ³ .dia) dos Fármacos (F) do Rio Tejo calculada através do método USEtox. Círculos verdes e laranja representam a ecotoxicidade baixa e média, respetivamente. As linhas representam os valores correspondentes ao risco ambiental alto (vermelha) e médio (azul) para os respetivos F.	87

Índice de tabelas

Tabela 1- Caracterização dos descritores ecotoxicológicos LC50, EC50, do NOEC, e ECx [37].	13
Tabela 2 - Valores do fator de avaliação (AF) dependendo da origem dos dados para as águas superficiais [37].	13
Tabela 3 - Valores de RQ para diferentes Fármacos (F) em vários sítios do mundo.	14
Tabela 4- Lista de 136 Fármacos (F) detetados nos efluentes das ETARs selecionadas.	24
Tabela 5- Lista de 56 Fármacos (F) detetados nas águas superficiais portuguesas.	29
Tabela 6- Valores de ocorrência simplificados (VO)	32
Tabela 7- Dados de ecotoxicidade Aguda e Crónica dos Fármacos (F) detetados nas águas superficiais portuguesas.	34
Tabela 8- Dados de PNEC retirados da literatura científica e calculados a partir dos valores de EC50/LC50 do modelo ECOSAR.....	37
Tabela 9- Fatores de Caracterização (CF) para a determinação da ecotoxicidade em água doce no método “USEtox_Fármacos” implementado neste trabalho.....	42
Tabela 10- Escala de valores para a correlação de Paerson.....	48
Tabela 11- Conjunto to de resultados considerados para o cálculo do coeficiente de correlação de Paerson (r).	49
Tabela 12- Cálculo dos Valores de Ocorrência dos Fármacos (F) nos efluentes das ETAR e nas águas superficiais.....	61
Tabela 13- Correlação de Paerson entre a concentração média detetada nas águas superficiais (ng/L) e os valores de RQ calculados a partir dos diferentes valores de PNEC e de EndPoints ecotoxicológicos. Em verde $p < 0.05$ (estatisticamente significativo), em vermelho $p > 0.05$ (não estatisticamente significativo).	89
Tabela 14- Comparação das concentrações médias de F nas águas superficiais obtidos neste trabalho com valores da bibliografia elaborados a escala europeia e global. Em verde valores similares, em laranja-escuro valores na mesma ordem de grandeza.	93
Tabela 15- Valores de RQ médios calculados para os diferentes EndPoints para as águas superficiais portuguesas.....	97

Lista de Abreviaturas:

ACV- Análise de Ciclo de Vida

CF- Fator de caracterização

ETAR- Estação de Tratamento de Águas Residuais

EU- União Europeia

F - Fármacos

PNEC – Concentração Previsional sem efeitos (*Predicted no-Effect Concentration*)

RQ – Quociente de Risco Ambiental

SSD - Método de Distribuição de Sensibilidade de Espécies

UK- Reino Unido

UF- Unidade Funcional

EC50- Concentração Efetiva Mediana (que causa efeitos em 50% da população detetada nas condições experimentais utilizadas)

EC_x- Concentração Efetiva a 10% (que causa efeitos em 10% da população detetada nas condições experimentais utilizadas)

LC50- Concentração Letal para 50% da população testada

SENO (NOEC) – *Concentração máxima sem efeito observável* (No-Observed Effect Concentration)

1. Introdução

1.1. Enquadramento e Objetivos

O aumento significativo de consumo de Fármacos (F) pela população mundial teve como consequência um aumento da presença destes compostos nas águas residuais urbanas. Os sistemas de tratamentos atualmente presentes nas Estações de Tratamento das Águas Residuais (ETAR) não conseguem remover completamente estas substâncias dos efluentes, que inevitavelmente são descarregadas nas águas superficiais. A presença dos compostos farmacêuticos nas águas residuais foi detetada pela primeira vez na década de 1960 [1]. Os progressos tecnológicos a nível das técnicas de análise e deteção, nomeadamente na cromatografia líquida acoplada e a deteção por massa (ultra-high performance liquid chromatography coupled with mass spectrometry detection (UHPLC-MS/MS) [2,3], permitiram quantificar concentrações na ordem dos ng/L até pg/L, a partir dos anos 1990s [4]. Os níveis encontrados de F nas diferentes amostras monitorizadas, despertou na comunidade científica uma preocupação ambiental acerca da ecotoxicidade destes produtos para os ecossistemas aquáticos e para a saúde humana [5]. As ETARs são a principal fonte de emissão de F para as águas superficiais, onde mais do que o 60% dos F detetados não são eficientemente removidos [5]. Uma vez no ambiente aquático, os percursos de difusão e a persistência dos compostos farmacêuticos variam consideravelmente em função do composto, com alguns capazes de se degradar muito rapidamente, e por isso não chegam a ser detetados no ambiente, enquanto outros podem ter um tempo de semivida ($t_{1/2}$) superior a um ano [6–8]. Por exemplo, a carbamazepina tem um $t_{1/2}$ de 2400-10000 horas, enquanto o paracetamol tem $t_{1/2}$ de 40-350 h. Atualmente o estudo do destino e risco ambiental associado aos F ainda não está completo e muito caminho ainda é preciso percorrer para compreender e definir com clareza o seu real risco e o impacto que estes compostos poderão ter e estão a ter nos ecossistemas aquáticos [9].

A avaliação de risco ecotoxicológico associada à presença de compostos farmacêuticos nos ecossistemas é usada para determinar qual composto detetado pode causar efeitos adversos no ambiente. Para este efeito, é habitualmente usada a metodologia do Quociente de Risco Ambiental (RQ), que, permite, em função da concentração de fármaco detetada e da informação ecotoxicológica disponível, calcular de forma simples e rápida a probabilidade de ocorrência de efeitos negativos para o ambiente, ou seja, o tipo de resposta ecotoxicológica que o fármaco tem no ambiente.

Nesta perspetiva um valor de RQ igual ou superior a 1 indica a possibilidade aumentada de ocorrência de resposta ecotoxicológica casada pela exposição do fármaco, ou seja, aumenta a probabilidade de ocorrência de perigosidade.

Apesar do interesse da comunidade científica acerca da presença dos F [10] no ambiente, a análise e o conhecimento acerca dos riscos ecotoxicológicos associados à presença dos F continua a ser limitada. Por outro lado, existem outras metodologias para avaliar os impactos ambientais associados à ecotoxicidade dos compostos farmacêuticos nas águas superficiais, tal como a metodologia de Análise de Ciclo de Vida (ACV). O objetivo principal da ACV é a quantificação e a comparação do impacto ambiental, inclusive a qualidade do ecossistema, da saúde humana e dos recursos naturais durante o ciclo de vida de um produto ou um serviço [11]. Ao longo dos anos foram desenvolvidos diferentes métodos para caracterizar e quantificar os impactos ambientais nos sistemas de águas doces, baseados em diferentes hipóteses e algoritmos que produziram resultados que diferem um dos outros até várias ordens de grandeza, como por exemplo o método de CML 2002, o método Eco-Indicator 99, entre outros [12]. Para ultrapassar estas diferenças e tirar partido dos modelos existentes com maior consenso científico, o modelo USEtox[®] foi usado desde 2003 ao abrigo do Programa das Nações Unidas – Sociedade de Toxicologia Ambiental e Química (UNEP_SETAC) – Iniciativa de Análise de Ciclo de Vida [12,13]. O modelo USEtox caracteriza os impactos ambientais associados com a toxicidade nos ecossistemas e para a saúde humana, combinando a tipologia de destino dos contaminantes e a sua distribuição nos diferentes compartimentos ambientais com a análise da potencial exposição e do efeito. Depois da revisão de muitos modelos desenvolvidos pela Comissão Europeia - Joint Research Centre (EC-JRC), o modelo USEtox foi considerado o método de referência para a caracterização ambiental dos impactos associados com a ecotoxicidade. Para estimar a caracterização de risco de um composto, a massa do composto libertado ao longo do seu ciclo de vida para um específico compartimento ambiental (rios, lagoas, mar, águas subterrâneas etc..) é multiplicada pelo Fator de Caracterização (CF) correspondente. O CF representa o potencial do composto para causar efeitos adversos para o ser humano. Os resultados de ecotoxicidade de águas superficiais, expressos em fração potencialmente afetada (PAF), por unidade volumétrica (m^3) por dia ($PAF.m^3.dia$), quando a análise é desenvolvida a MidPoint, e fração que potencialmente pode desaparecer por m^3 por dia ($PDF.m^3.dia$), quando a análise é desenvolvida em EndPoint. Este resultado é de difícil interpretação

sendo que não permitem perceber de forma unívoca se realmente os valores obtidos podem causar um efeito (Midpoint Level) ou dano (EndPoint Level) não desprezáveis para o ambiente. Para além disso, a maioria dos trabalhos analisados que tentam definir o risco ambiental (RQ) associado com os valores de ecotoxicidade obtidos com ACV (método USEtox) usam a concentração dos F à saída das ETAR sem ter em conta a real concentração nas águas superficiais, depois da diluição do efluente, nem o eventual efeito tampão proporcionado pelo ambiente em degradar os compostos emitidos, que normalmente são descarregados em baixas concentrações (na ordem dos ng/L).

O objetivo do presente trabalho é a revisão dos dados de ocorrência de F nas águas superficiais portuguesas a partir de diferentes fontes bibliográficas e de trabalhos precedentes efetuados pela equipa do GRAQ/ISEP, para desenvolver uma primeira tentativa de correlação entre os dados de risco de ambiental calculados a partir do valor de RQ e os resultados da ACV, tendo em conta as contribuições associadas à presença de F nas águas superficiais.

Este trabalho, para além de reunir, numa única base de dados, uma quantidade significativa dos dados de monitorização ambiental em águas superficiais de Portugal atualmente disponíveis na literatura, oferece um quadro mais exaustivo e completo do risco ambiental devido à presença de F nas águas superficiais portuguesas e serve de base ao desenvolvimento futuro de um método integrado de avaliação do estado de conservação e restauração de ecossistemas contaminados por F. Para além disso, dentro do desenvolvimento da ACV, este trabalho gera uma nova versão mais atualizada do método USEtox, incluso no *Software* OpenLCA 2.0, que inclui todos os fatores de caracterização (CF) encontrados na literatura, calculados separadamente por diferentes autores e os coloca numa única plataforma denominada “USETox_Fármacos” que pode ser usada para futuros trabalhos na área.

A presente tese de mestrado encontra-se integrada no projeto internacional BioReset (BiodivRestore-406 / DivRestore/0002/2020), o qual têm como objetivo desenvolver um novo método para a avaliação da recuperação e conservação dos ecossistemas de água superficial contaminados por F, baseado em conceitos de sustentabilidade tentando integrar diferentes ferramentas de avaliação de ecotoxicidade ambiental e identificar os limites e as necessidades de estudos futuros na área.

2. Revisão de Literatura

No presente capítulo vai ser apresentada a revisão de literatura no que diz respeito à presença de F no ambiente. Será abordado o consumo de F a nível europeu e mais especificamente a nível de Portugal assim como os possíveis efeitos dos F nos ecossistemas, e uma descrição do quadro normativo atualmente em vigor. Descreve-se também as metodologias usadas para avaliar o risco ambiental associado à deteção de F nomeadamente o coeficiente de risco ambiental (RQ) e a Análise de Ciclo de Vida com particular referência ao método USETox para a determinação do impacto ambiental.

2.1. Presença de Fármacos no ambiente

O desenvolvimento da área da medicina levou a um aumento da esperança média de vida e em grande parte ao aumento do consumo de F pelas populações. No entanto, o aumento deste consumo de F, teve como consequência um aumento da sua libertação para o ambiente. A ocorrência de F, e dos seus metabolitos ativos, foi detetada em baixas concentrações (ng/L, μ /L) nas águas superficiais, águas subterrâneas, águas marinhas, águas potáveis destinadas ao consumo humano, em solos e em sedimentos de praticamente todos os países do mundo [14]. Misturas de F são continuamente introduzidas no ambiente através de diferentes vias de emissão, nomeadamente efluentes de ETAR, de efluentes hospitalares, de efluentes de atividades de criação pecuária, de gado ou de suinicultura e efluentes das indústrias farmacêuticas. Os F não conseguem ser completamente removidos nas ETAR, com os tratamentos existentes, para além de ocorrerem descargas ilegais de efluentes não tratados, descarte inadequado de F não utilizados ou fora de prazo, derrames acidentais, uso de estrume ou lamas animais como fertilizante orgânico, e às vezes derrame acidental ou ilegal de lixiviados de aterros de resíduos sólidos [15].

Além das moléculas de F, são detetados os seus metabolitos cuja formação pode ser atribuída quer à metabolização parcial operada pelo corpo humano, quer aos processos de degradação que ocorrem nas ETARs e aos que ocorrem naturalmente no ambiente. Estes metabolitos, às vezes são caracterizados por uma ecotoxicidade superior ao composto original [2,15]. A persistência dos F no ambiente pode ser influenciada por diferentes fatores ambientais (pH, características do solo/da água, temperatura, incidência da luz), propriedades físico-químicas das moléculas de F (solubilidade, coeficiente de

partição octanol-água (k_{ow}), estrutura molecular, polaridade, constante de acidez (k_a) ou constante de dissociação de base (k_b), foto solubilidade, estabilidade química, volatilidade, constante de Henry (k_h), presença de microrganismos capazes de metabolizar os F como fonte de carbono [15].

A comunidade científica concorda que as concentrações de F atualmente presentes no ambiente são superiores à capacidade natural das matrizes ambientais de os degradar. A natural atenuação e degradação de F pode desenvolver-se através mecanismos de hidrólise, fotólise, dispersão, biodegradação, diluição [15]. A literatura científica aponta para que os mecanismos mais relevantes para a degradação natural de F são a biodegradação e a foto-degradação [15]. A fluoxetina pode ser removida das águas superficiais pelo mecanismo natural de biodegradação por atuação das comunidades microbianas, apresentando um tempo de semivida de 6-10 dias [16]. Noutro estudo, a fluoxetina, mostrou uma biodegradação muito lenta [17] ou praticamente inexistente [18], esta diferença poderá ser consequência de condições experimentais diferentes.

2.2. Concentrações detetadas de fármacos nos cinco continentes

Analisando de forma geral a situação mundial, a Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE) publicou um relatório que confirma a existência de cerca de 4000 compostos ativos nos F e que entre 30 % a 90 % das substâncias são excretadas sendo ainda ativas, ou seja, com potencial de ter efeitos biológicos. Existe também a tendência de um aumento médio de 6.5% por ano de consumo de F, onde só nos Estados Unidos, 1/3 dos F prescritos acabam como desperdício. Este relatório também detalha que 10% dos F podem apresentar um risco ambiental elevado, mas que existe uma falta muito grande de dados, ou seja, cerca de 88% dos F não têm dados de toxicidade [19]. Katsikaros et al. [20] reuniram informações acerca das concentrações de F detetadas em lagos de diferentes países no mundo, analisando também os sedimentos e os organismos biota presentes nessas águas. O resultado desta revisão mostrou que na Europa foram detetados 133 F e apresentam uma gama de concentrações entre <0.02 ng/L e 1.36×10^4 ng/L [20]. Dos estudos feitos no continente africano, as águas superficiais que apresentam maior concentração de F encontram-se no Quênia, Uganda, África do Sul e na República de Camarões. Os F efavirenz e nevirapina são apenas detetados nestes países, mas os F carbamazapine e sulfamethoxazole são detetados também noutros

continentes [20]. Em águas superficiais na Antártica, a concentração máxima de F varia entre <0.66 ng/L e 70 ng/L. Duma forma geral, os F com maior concentração pertencem ao grupo de analgésicos e anti-inflamatórios, como o acetaminofeno, o diclofenaco e o ibuprofeno [20,21]. No continente asiático foram detetados 179 F, sendo 86 específicos deste continente, variando entre concentrações de 0.027 ng/L e 6.50×10^6 ng/L [20]. Nas águas superficiais da América do Norte foram detetados 98 F, como o citalopram e paroxetina. Destes 98 F, 25 são específicos deste continente e variam entre concentrações de <0.1 ng/L e 9.20×10^3 ng/L. Na América do Sul foi detetado a presença de 20 F, entre eles o benzofenona onde 4 destes F específicos deste continente, nomeadamente o iohexol, iopamidol, fenazona e sulfadimetoxina. As concentrações de F variavam entre 10 ng/L e 1.30×10^4 ng/L [20]. Em relação à concentração de F em sedimentos nas proximidades desses lagos, existe na literatura dados do continente asiático, do continente europeu, da América do Norte e América do Sul. Nas amostragens feitas na Europa foram detetados nos sedimentos 19 F, com uma concentração que variavam entre 0.025 ng/g e 1.35×10^5 ng/g, sendo o cetoprofeno específico deste continente. Na Ásia, foram detetados 76 F nos sedimentos, sendo que 43 desses só foram encontrados neste continente, e apresentam uma concentração que variavam de 0.01 ng/g e 1.17×10^3 ng/g. Nos sedimentos recolhidos na América do Norte, foram detetados 3 F, entre eles o gemfibrozil, paroxetina, atorvastatina e sertralina. A concentração dos F variou entre 0.05 ng/g e >882 ng/L. Nos sedimentos da América do Sul apenas foi detetado o fármaco sulfamethoxazole, com uma concentração média de 0.8 ng/g [20]. Relativamente aos organismos biota, no continente europeu foram detetados 6 F, sendo que 3 apenas são detetados apenas neste continente. Os F apresentavam concentrações entre 0.105 ng/g e 7.7 ng/g. No continente asiático foram detetados 57 F, sendo que 54 destes F estavam presentes apenas neste continente. Os F apresentavam concentrações entre 0.21 ng/g e 6.31×10^3 ng/g. Nos organismos presentes na América do Norte foram detetados 5 F, entre eles o verapamil e a azithromicina. Os F apresentavam concentrações entre 0.58 ng/g e 1.08 ng/g. [20].

2.3. Consumo de Fármacos em Portugal

Analisando estatísticas de estudos realizados em Portugal, realizado por Pinto, A *et al.*, é possível perceber que o sexo feminino consome mais F em comparação com o sexo masculino, com percentagens de 14.1 % e 6.0 % respetivamente [22]. Ao avaliar por idades, indivíduos com idades até aos 14 anos, consomem em média 1.27 medicamentos por dia, mas existe um aumento substancial para indivíduos com idades iguais ou superiores a 65 anos, que consomem em média 3.05 medicamentos por dia, sendo que 18.8 % dos indivíduos com mais de 65 anos consomem no mínimo cinco F por dia [22]. A região de Lisboa e Vale do Tejo é a zona de Portugal que apresenta maior consumo de medicação e a Região Autónoma da Madeira apresenta menor consumo. A zona do Norte, Centro e Alentejo apresentam um consumo muito similar de medicação e encontram-se a seguir à Zona de Lisboa e Vale do Tejo, seguido do Algarve e a Região Autónoma dos Açores [22]. Dos vários medicamentos consumidos pelos portugueses, os medicamentos para a tensão arterial são os que apresentam maior consumo (cerca de 17.7 %) seguido de medicamentos para dores nas articulações (cerca de 10.4 %). Em terceiro lugar encontram-se medicamentos para o colesterol elevado (cerca de 10 %), seguido em quarto lugar pelos medicamentos para perturbações de sono (cerca de 8.3 %) e em quinto lugar de consumo apresentam-se medicamentos para outras doenças cardiovasculares, com cerca de 7.4 % [22].

2.4. Metabolismo dos Fármacos no corpo humano

O destino dos F no corpo humano pode ser dividido em quatro etapas principais, nomeadamente, distribuição, metabolização e eliminação (ADME) [23]. A biodisponibilidade do fármaco é dada pela razão entre a concentração do fármaco que alcança a circulação sistémica e a concentração de fármaco administrada [23]. Todos os medicamentos são eliminados do corpo em algum momento. Eles podem ser eliminados depois de serem modificados quimicamente (metabolizados) ou eliminados intactos. A maioria dos medicamentos, especialmente os medicamentos hidrossolúveis e seu metabólito, são eliminados principalmente pelos rins na urina. Portanto, a dose do medicamento depende amplamente da função renal. Alguns medicamentos são eliminados pelo sistema hépato-biliar por excreção na bÍlis (um líquido amarelo-esverdeado excretados pelo fígado e armazenado na vesícula biliar). Os F assumidos por

ingestão podem ser excretados através das fezes após ter sofrido o inteiro processo de digestão e não ter sido absorvidos pelo intestino [23].

Os F podem ser metabolizados por oxidação, redução, hidrólise, hidratação, conjugação, condensação ou isomerização; mas, qualquer que seja o processo, o objetivo é facilitar a sua excreção. As enzimas envolvidas na biotransformação encontram-se em muitos tecidos, mas, geralmente, concentram-se no fígado. Os índices de biotransformação de F variam entre os indivíduos. Alguns doentes metabolizam um fármaco tão rapidamente que as suas concentrações plasmáticas e teciduais de eficácia terapêutica não são alcançadas; noutros o metabolismo pode ser tão lento que as doses habituais têm efeitos tóxicos [23].

Os índices individuais de biotransformação de fármacos são influenciados por fatores genéticos, doenças coexistentes (em particular, hepatopatias crônicas e insuficiência cardíaca avançada) e interações entre fármacos (em especial as que envolvem indução ou inibição de biotransformação).

A biotransformação dos F no corpo humano ocorre em 4 fases, para muitos dele em 2, que são as reações na fase I englobam a formação de um novo grupo funcional ou modificado ou clivagem (oxidação, redução, hidrólise); essas reações são não sintéticas. As reações na fase II englobam a conjugação com alguma substância endógena (p. ex., ácido glucurônico, sulfato, glicina); essas reações são sintéticas. O metabolito formado na reação sintética é mais polar e, portanto, mais prontamente excretados pelos rins (na urina) e pelo fígado (na biliar) do que aqueles formados por reações não sintéticas [23]. Os rins são os principais órgãos que excretam as substâncias hidrossolúveis. O sistema biliar contribui para a excreção até ao ponto em que o fármaco não é reabsorvido do trato gastrointestinal [23]. Com esses pressupostos, é expectável que os F sejam presentes nas águas residuais urbanas, tal como nos efluentes das atividades de pecuária, suinicultura ou criação de gado, tornando-se contaminantes presentes de forma sistemática em qualquer efluente a nível mundial.

2.5. Efeitos nos Ecossistemas e na Saúde Humana devido à presença de Fármacos no meio ambiente

Uma das preocupações recentes no tratamento de água residuais é a presença nas águas de F. A presença destes compostos no meio ambiente poderá causar efeitos indesejados nos ecossistemas e na saúde humana. A presença de F no ambiente aquático é potencialmente responsável por afetar os organismos aquáticos. Os compostos farmacêuticos têm a capacidade de bioacumulação e podem causar a desregulação endócrina em animais e seres humanos, pode também inibir a fotossíntese e o crescimento das plantas [24,25].

Já foram efetuados vários estudos no que diz respeito aos efeitos adversos que a presença de F em águas pode causar na fauna. Segundo Crane et al. [26], os vertebrados aquáticos apresentam uma alta sensibilidade aos F de modulação hormonal, em particular aos estrogénios, sejam eles excretados pela mulher ou resultantes do consumo oral [25,26]. O estudo feito por Zerulla et al. [27], permitiu observar que algumas espécies presentes junto a ETARs no Reino Unido apresentavam características de intersexo. Muitas espécies diferentes de peixes são sensíveis a outras hormonas sexuais e a bloqueadores dos recetores B-adrenérgicos. O que pode provocar uma redução na fecundação. No que diz respeito a invertebrados, estes F podem trazer problemas de crescimento [26,27] Um estudo feito por Green et al. [28] acerca do fármaco diclofenac no Paquistão demonstrou que a presença deste fármaco no meio ambiente levou à redução de uma população de abutres por falência renal devido à exposição indireta ao fármaco [25,28].

No caso das algas observou-se que diferentes espécies apresentam diferente sensibilidade às diferentes classes de F. Estudos efetuados observam que as microalgas e as cianobactérias apresentam maior sensibilidade a antibióticos. Mas, apesar desta diferença em sensibilidade, as algas e as bactérias apresentam respostas semelhantes como a alteração na replicação de cloroplastos, os processos de transcrição e translação e o biossíntese de folato [8,9,12-14]. No que diz respeito a plantas terrestres não existem estudos suficientes para determinar se a bioacumulação de F nas plantas apresenta um risco significativo para a saúde de quem as ingere, mas estudos laboratoriais sugerem que a bioacumulação de F tem efeitos negativos no crescimento das plantas, no seu geotropismo (crescimento das plantas orientado pela gravidade) [23,27-32].

2.6. Quadro Legislativo

Devido à preocupação com a contaminação nos recursos hídricos, a comissão europeia criou inicialmente a diretiva 2000/60/CE designada de Diretiva Quadro da Água. Esta diretiva tem como principal objetivo diminuir a poluição da água, prevendo medidas específicas para o controlo da poluição e normas para a qualidade ambiental. Este objetivo é conseguido através da identificação de substâncias que apresentam caráter prioritário, ou seja, que constituem um risco significativo para o ambiente [33,34]

A Diretiva 2008/105/CE surgiu quando foi necessário fazer alterações à diretiva 2000/60/CE. Uma dessas alterações foi a introdução de novas substâncias numa lista de vigilância (“*Watch List*”) por apresentarem risco significativo para o meio aquático. Pertencem a essa lista 10 F, sendo alguns deles o diclofenaco, 17-beta-estradiol (E2), 17-alfa-etinilestradiol (EE2) e três antibióticos, a claritromicina, a azitromicina e a eritromicina [34,35]. Uma segunda atualização feita nesta diretiva, foi a Decisão de Execução 2015/495 que foi anulada pela Decisão de Execução 201/840, que retirou o diclofenac da lista de vigilância. Nesta decisão foram identificados e acrescentados à lista de vigilância os antibióticos ciproflaxina e a amoxicilina por serem considerados substâncias de risco para o ambiente [35].

A última revisão da *Watch List*, realizada em 2020, acrescenta os antibióticos sulfametoxazol, trimetoprim, o antidepressivo venlafaxina e seu metabólito O-desmetilvenlafaxina e três medicamentos azólicos, clotrimazol, fluconazol e miconazol, bem como ofloxacina e clindamicina [34,36].

Atualmente na área europeia o controlo de descargas de F para as águas superficiais não é ainda um requerimento legal apesar de os estados-membros terem uma obrigação de motorizar as concentrações dos F indicados na *Watch List* pelo menos uma vez por ano [36]. A única referência legal em vigor é a norma elaborada pelo Departamento Federal Suíço para o Meio Ambiente (FOEN), que exige para 12 substâncias indicadoras, que inclui F, uma redução em média de 80% nas águas residuais independentemente da concentração inicial [23]. Os 12 compostos, entre os quais se destacam o diclofenaco, carbamazepina, e venlafaxina entre outros, foram escolhidos especificamente como substâncias não facilmente biodegradáveis e mais resistentes aos tratamentos convencionais de águas residuais comumente aplicados nas ETAR [23].

2.7. Metodologias para a avaliação da ecotoxicidade dos F nas águas superficiais

As metodologias para a avaliação de risco de ecotoxicidade ambiental e do impacto ambiental associado à presença de F nas águas superficiais usadas neste trabalho são o Quociente de Risco Ambiental (RQ) e a Análise de Ciclo de Vida (ACV).

2.7.1. Análise do Quociente de Risco Ambiental

O quociente de risco (RQ) é um parâmetro usado pela USEPA [23] para avaliar o risco ecotoxicológico de uma substância em comparação com um valor de concentração de referência.

Para o cálculo do RQ é preciso estimar esta concentração de referência que representa a concentração abaixo da qual não são previstos efeitos nos organismos representativos do nível trófico analisado e que pode ser o PNEC (*“Predicted Non Effect Concentration”*) ou, de acordo com alguns autores diretamente o valor médio ou mediano dos descritores de ecotoxicidade aguda ou crónica escolhido. Os valores de PNEC são geralmente calculados dividindo os descritores de dose toxicológica por um fator de avaliação (AF). Os descritores de dose ecotoxicológica mais frequentemente usados para derivar os PNEC são a Concentração Efetiva Mediana (EC50) ou Concentração Letal Mediana (LC50) para as quais é observada 50% da inibição de uma função (por exemplo, crescimento ou taxa de crescimento) ou da mortalidade, a respetiva concentração máxima sem efeito observado (NOEC) ou a concentração nas quais o efeito afeta x % da população analisada (ECx) [37]. Os EC50 são geralmente obtidos a partir de estudos ecotoxicológicos de curta duração (toxicidade aguda), embora EC50 podem ser obtidos a partir de valores de toxicidade crónica [37].

O NOEC representa a maior concentração testada para a qual não se observa uma diferença estatisticamente significativa do grupo controlo (ausência de contaminação). Geralmente é obtido a partir de estudos de ecotoxicologia de longo prazo [37]. O ECx corresponde à concentração para as quais o efeito de x % (10% para EC10) é observado ou derivado estatisticamente quando comparado ao grupo controlo. Geralmente é obtido a partir de estudos de ecotoxicidade de longo prazo [37]. A Tabela 1 reporta a descrição dos descritores da dose toxicológica de referência.

Tabela 1- Caracterização dos descritores ecotoxicológicos LC50, EC50, do CENO, e ECx [37].

Parâmetro	Descrição
LC50 e EC50	É caracterizada como sendo as concentrações nas quais se observa 50% de mortalidade/inibição de uma função. Obtidos através de testes de ecotoxicologia de curta duração.
NOEC	É caracterizada como sendo a maior concentração para a qual não se observa diferenças significativas com o grupo de controlo. São obtidos através de testes de ecotoxicologia de longa duração.
ECx	É caracterizado como sendo a concentração para qual existe um efeito de x % quando comparado com o grupo de controlo. São obtidos através de testes de ecotoxicologia de longa duração.

Para o cálculo do PNEC é necessário dividir os valores de LC50, EC50, NOEC ou EC pelos AF. Os AF dependem do grau de incerteza associado aos ensaios de ecotoxicidade. Se aplicados para testes de longa duração são menores porque a incerteza da extrapolação dos laboratórios para o ambiente natural é reduzida. Mais dados sobre mais espécies no mesmo compartimento ambiental também pode reduzir as incertezas, diminuindo ainda mais os fatores de avaliação [37]. A Tabela 2 reporta os fatores de avaliação (AF) a usar dependendo do tipo de dados disponíveis.

Tabela 2 - Valores do fator de avaliação (AF) dependendo da origem dos dados para as águas superficiais [37].

Tipo de dados disponíveis	AF
Pelo menos um valor de LC50 para cada nível trófico	1000
Um valor a longo prazo de ECx ou NOEC de um nível trófico	100
Dois valores a longo prazo de ECx ou NOEC de pelo menos dois níveis tróficos	50
Resultados a longo prazo de ECx ou NOEC de pelo menos três níveis tróficos	10
Método de distribuição de sensibilidade de espécies (SSD)	1-5
Dados de campo	Analisar cada caso

2.7.2. Valores de RQ associados à presença dos Fármacos mais comuns nas águas superficiais

Na Tabela 3 encontram-se alguns valores de RQ reportados na literatura para os F mais comuns referidos para diferentes zonas do mundo.

Tabela 3 - Valores de RQ para diferentes Fármacos (F) em vários sítios do mundo.

Fármaco	Sítio	RQ	Referência
Acetaminofeno	Colômbia	1.63	[38]
	Peru	14.1	[39]
Atovastatina	Colômbia	4.29	[38]
	Peru	1.0×10^{-5}	[39]
Azitromicina	Colômbia	167	[38]
	Peru	5.60	[39]
Ciprofloxacina	Colômbia	10.1	[38]
	Peru	0.10	[39]
Diclofenaco	Colômbia	34.0	[38]
	Peru	2.60	[39]
Eritromicina	Colômbia	0.29	[38]
	Peru	5.50	[39]
Losartana	Colômbia	0.15	[38]
	Peru	0.10	[39]
Metoprolol	Colômbia	1.33	[38]
	Peru	1.0×10^{-2}	[39]
Norfloxacina	Colômbia	20.3	[38]
	Peru	6.0×10^{-2}	[39]
Omeprazole	Colômbia	1.0×10^{-2}	[38]
	Peru	1.0×10^{-3}	[39]
Sulfadiazine	Colômbia	1.0×10^{-2}	[38]
	Peru	1.0×10^{-4}	[39]
Sulfametoxazole	Colômbia	0,11	[38]
	Peru	7.40	[39]
Tramadol	Colômbia	4,63	[38]
	Peru	3.0×10^{-2}	[39]
Trimotoprim	Colômbia	7.04	[38]
	Peru	7.50	[39]
Venlafaxine	Colômbia	0.40	[38]
	Peru	4.0×10^{-3}	[39]

2.7.3. Análise de Ciclo de Vida

A análise de ciclo de vida (ACV) é uma ferramenta que tem como objetivo avaliar o impacto ambiental que um produto ou serviço tem no ambiente ao longo do seu ciclo de vida. Esta avaliação permite, entre outras vertentes, calcular o impacto associados com a emissão para um determinado compartimento ambiental (i.e. águas superficiais), devido a um produto ou a um serviço e analisar a contribuição dos contaminantes emitidos para estes valores de impacto [24]. A metodologia ACV é desenvolvida de acordo com a norma ISO 14040:2006 e ISO 14044: 2006. Através dessa norma a ACV é constituída por quatro etapas:

1. A definição do âmbito e objetivo: No âmbito do projeto deve incluir o produto ou serviço que se pretende estudar, as suas funções, a unidade funcional que se vai utilizar, as barreiras do sistema, as categorias de impacto ambiental e a interpretação a ser utilizada.
2. Elaboração de um inventário de ciclo de vida (LCI) no qual são incluídos todos os dados (e cálculos) necessários para quantificar todos os fluxos do sistema em estudo. Estes fluxos devem incluir todas as entradas, assim como todas as emissões do sistema bem como os seus resíduos.
3. Avaliação dos impactos: cálculo dos valores de impacto ambiental nas várias categorias selecionadas de acordo com o método de análise utilizado. Em geral, este processo envolve a associação dos dados do inventário a categorias específicas de impacto ambiental e indicadores de categoria tentando compreender os impactos.
4. Interpretação dos resultados: Esta fase deve produzir resultados coerentes com o objetivo e com o âmbito definidos anteriormente e resultar numa conclusão. A interpretação do ciclo de vida destina-se também a proporcionar uma apresentação facilmente compreensível e completa dos resultados da ACV de acordo com os objetivos propostos [40].

A ACV através da ISO 14040:2006 baseia-se na elaboração de um inventário de ciclo de vida (LCI) que fornece uma referência quantitativa das entradas e saídas do sistema permitindo que todos os processos sejam analisados e comparados em relação à mesma unidade funcional (UF) [40].

A ACV tem a vantagem de identificar quais os processos que contribuem mais para os impactos gerados e quantificar os impactos com valores numéricos descendo a nível

do contaminante específico (i.e, os F). As unidades usadas para exprimir estes valores de impacto são muitas vezes de difícil compreensão e de utilização direta para ter sensibilidade acerca do real prejuízo que este impacto pode dar no ambiente. Uma das limitações desta metodologia é a complexidade dos sistemas ambientais estudados, que, às vezes pode levar ao desenvolvimento de vários modelos de impactos, e ser inevitavelmente afetados por algum grau de subjetividade [24].

Relativamente à elaboração da ACV associada à poluição das águas superficiais por F, entre as diferentes metodologias de cálculo disponíveis, optou-se pela utilização do modelo USEtox [41,42]. O modelo USEtox é baseado na avaliação toxicológica dos poluentes tanto ao nível da saúde humana como da água doce, considerando as emissões em sete compartimentos ambientais diferentes (águas superficiais, ar urbano, ar rural, lençóis freáticos, oceano, solo industrial e solo de agricultura), resultando o mais adequado para a análise da ecotoxicidade ambiental associada à presença de F. No presente trabalho o impacto estudado em relação à análise de ciclo de vida, é o impacto ambiental associado à ecotoxicidade em água doce [24].

2.8.2 Modelo UseTox

O esquema do modelo USEtox está apresentado na Figura 1. Como se pode observar da análise da Figura 1, para avaliar os efeitos toxicológicos de um produto químico, neste caso os F, no ambiente implica uma relação de causa-efeito que liga as emissões por via de três passos: destino ambiental, a exposição e os efeitos [43]. O modelo USEtox é desenvolvido em duas escalas (Figura 2): escala global e escala continental.

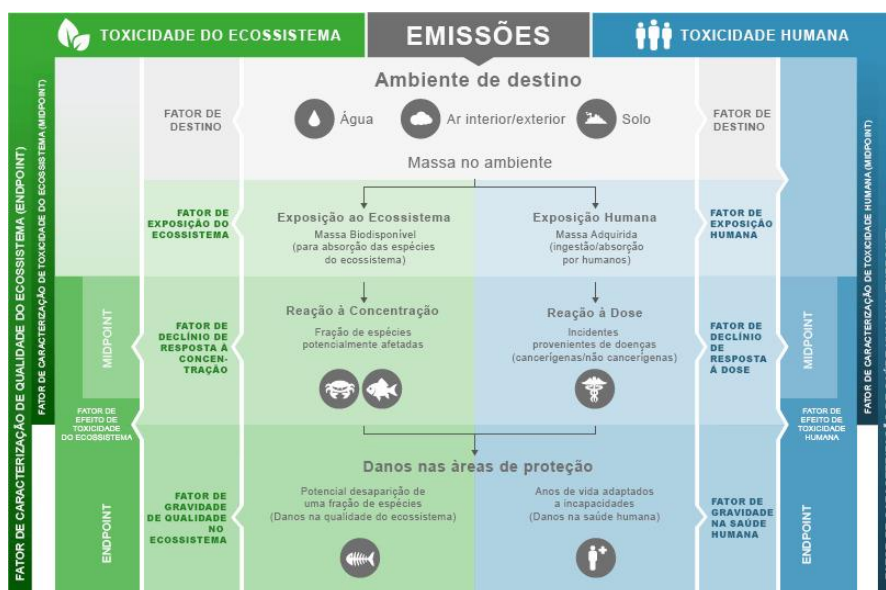


Figura 1- Estrutura do modelo USEtox. Adaptado de [44]

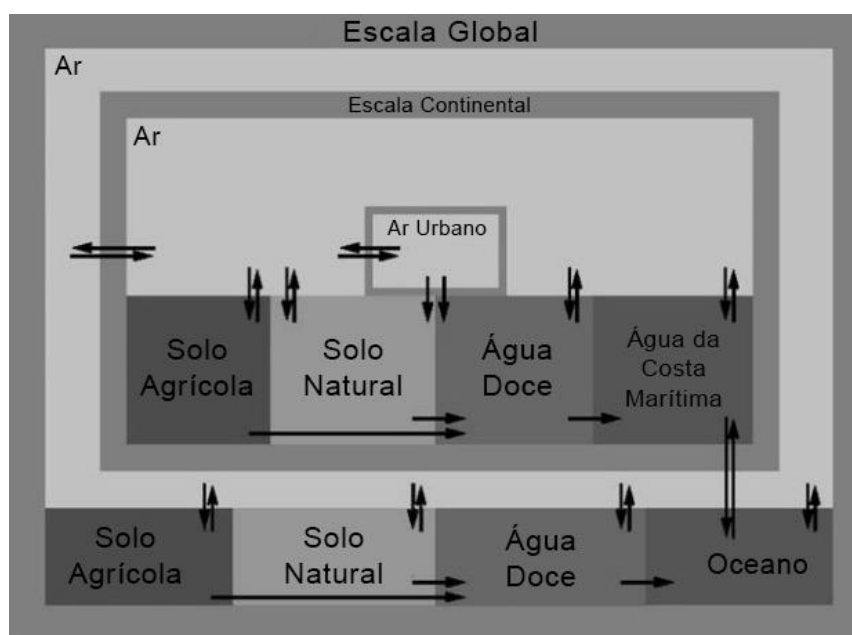


Figura 2- Escalas do modelo USEtox. Adaptado de [43]

Como se observa na Figura 2, a escala continental contém seis compartimentos ambientais: ar urbano, ar rural, solo agrícola, solo natural, água doce e água da costa marítima. A escala global apresenta uma estrutura similar à escala continental com a diferença que não contém a parte urbana e corresponde a impactos fora da escala continental [43].

No que diz respeito à ecotoxicidade da água, a quantificação é feita através duma relação entre o aumento da concentração da substância nas águas e a resposta do ambiente

a esse aumento. Os fatores de caracterização CF são calculados através da soma dos fatores de caracterização à escala continental e global, e são expressos em unidades ecotoxicológicas comparativas (CTUe) e fornece uma estimativa da parcela potencialmente afetada de espécies (PAF) ao longo do tempo e volume por unidade de massa do poluente emitido (PAF.m³.dia.kg) [43].

Para avaliar o impacto ambiental na categoria de interesse, a ecotoxicidade em água doce, que os F têm nas águas superficiais foram usados os fatores de caracterização (CF). Os fatores de caracterização são usados para converter uma quantidade de produto químico, neste caso, uma quantidade de F, que é gerada no ciclo de vida do mesmo, numa unidade de categoria de impacto, como a ecotoxicidade [41].

Os fatores de caracterização são calculados usando a Equação 1:

$$CF_i = FF_{i,w} \times XF_w \times EF_w \quad Eq. 1)$$

Onde FF corresponde aos valores de fatores de destino, XF são os fatores de exposição relacionados com a água doce e EF corresponde a fatores de efeitos da ecotoxicidade no ambiente. O fator FF está diretamente relacionado com a concentração do composto nas águas superficiais. O fator de exposição XF dos compostos químicos, descreve a fração de químicos presentes nas águas superficiais que está disponível para ser assimilada pelas espécies presentes no ecossistema e, portanto, potencialmente prejudicial e capaz de causar danos no ambiente. O EF quantifica o efeito ecotoxicológico que relaciona os efeitos nas águas doces da fração de composto químico disponível [41]. A Figura 3 reporta a descrição esquemática da interligação emissão-dano para os impactos da ecotoxicidade de acordo com o modelo USEtox 2.0.



Figura 3- Esquema das relações emissão- dano para os ecossistemas de águas superficiais calculado de acordo com o método USETox 2.0. Adaptado de [41].

O Fator de exposição da ecotoxicidade (XF) é calculado a partir dos resultados da concentração da fração dissolvida do composto químico em análise. Para obter o XF é usada a equação 2 [41]:

$$XF_{eco,x} = \frac{m_{dissolved,x}}{m_{total,x}} \quad \text{Eq.2)}$$

Onde:

$m_{dissolved,x}$ - massa dissolvida de um composto x;

$m_{total,x}$ - massa total de um composto x.

O EF ecotoxicológico representa a toxicidade crónica da substância para o sistema de águas superficiais. A toxicidade crónica é derivada das observações relativas à resposta dos organismos representativos do ecossistema estudado. Esta abordagem é baseada na hipótese que um aumento da fração de espécies potencialmente afetadas (PAF baseado sobre o modelo de "*Species Sensitivity Distribution*" (SSD), por um composto, e está relacionada com um aumento do efeito ecotoxicológico [43].

As observações que são necessárias para derivar um EF são compostas por um conjunto de ensaios ecotoxicológicos em organismos representativos dos diferentes níveis tróficos expostos a concentrações com diferentes condições controladas e de

acordo com as normas dos ensaios de ecotoxicidade. A seleção dos dados de ecotoxicidade usados para o cálculo do EF, que podem representar toxicidade aguda ou crónica quando comparada com o ciclo de vida do organismo, ou as concentrações máximas sem efeito observado (NOEC) ou LOEC (concentração responsável do efeito mais baixo), EC10, EC50. Para realçar os efeitos crónicos da substância nos ecossistemas, é dada preferência aos resultados da ecotoxicidade crónica ou sub-crónica ao nível de EC50 [45]. As razões para esta escolha são a robustez dos resultados que analisa a resposta de um ecossistema.

Quando disponível é usado o valor SSD de EC50 que representa a fração das espécies no ecossistema que são afetados por concentrações acima de EC50, como função da concentração bio disponível de um composto. O ponto médio da distribuição de SSD é nomeado Hazardous Concentration 50 (HC50), que corresponde a concentração capaz de causar efeitos tóxicos sobre 50% das espécies expostas. Quanto mais baixa for a concentração de HC50, quanto maior será a ecotoxicidade do composto. Este sistema é a base para a quantificação do impacto associado aos ecossistemas através do método USEtox, em combinação com a quantificação da exposição, descrita anteriormente [43].

Seguindo os trabalhos e as recomendações precedentes a escolha do indicador de ecotoxicidade é feita para dar prioridade e usar medições robustas e de confiança, em vez de medições do nível mais baixo de ecotoxicidade, que são geralmente interpoladas na cauda mais baixa da distribuição de SSD. O Fator de Efeito (EF) do modelo USEtox é baseado no HC50 (média geométrica dos EC50) em vez do EC5 ou do PNEC usados mais frequentemente nas avaliações de risco de ecotoxicidade ambiental tradicional, e tem o objetivo de estimar ao nível de EC50, na espécie mais sensível ao composto químico analisado. Com base neste assunto a equação através da qual é calculado o fator de efeito (EF) [43] é

$$EF = \frac{f_{eco}}{HC_{50}} \quad \text{Eq 3)}$$

Onde

EF é o efeito ecotoxicológico calculado para o sistema aquático (PAF.m³.kg)

F_{eco} = 0.5 fator típico do ecossistema

HC50: média geométrica para EC50 para as espécies de água doce (kg/m³).

O EF do USEtox deve ser baseado sobre os dados de efeito de pelo menos três níveis tróficos (tipicamente (algas, crustáceos e peixes), que quando satisfeitos são identificados como “recomendados”.

Tal como referido os valores crónicos ou sub crónicos têm de ser preferidos, sendo que dados de ecotoxicidade aguda são geralmente mais abundantes e disponíveis, os dados de toxicidade crónica são extrapolados através da aplicação de um fator de correlação que é o fator 2 [43].

3. Materiais e Métodos

3.1. Seleção e classificação dos Fármacos

Neste estudo foram recolhidos e organizados numa única base de dados os resultados das campanhas de amostragem e análise ambiental efetuadas pela equipa do GRAQ/ISEP para a deteção de F nas águas superficiais portuguesas do Rio Lis e à saída de ETARs selecionadas (Gaia Litoral, Coimbra, Leiria, Serzedo, Guimarães) efetuadas durante os seguintes projetos de investigação:

- Project **REWATER** financiado pela ERA-NET Cofund WaterWorks2015 Call. Este ERA-NET é parte integral da 2016 Joint Activities desenvolvidas no Water Challenges para a Iniciativa Changing World Joint Programme (Water JPI) [46];
- **Project Farmasense** (NORTE-01-0247-FEDER-039957) financiado pelo Sistema de Incentivos à Investigação e Desenvolvimento Tecnológico do Portugal 2020, através do Programa Operacional do Norte (NORTE 2020) e do Fundo Europeu de Desenvolvimento Region [47].

Para além disso foram analisados os dados ambientais de ocorrência de F em águas superficiais incluídos na IPCHEM plataforma europeia de monitorização ambiental IPCHEM [48] que, contem 10 base de dados ambientais, 4 das quais reportam a presença de F observados nas águas superficiais do rio Douro, rio Antuã, rio Ave, rio Leça, rio Lis, rio Lima, rio Tejo, rio Minho, rio Mondego, ria de Aveiro e rio Tâmega. **e nos efluentes das ETARs de Coimbra, Febros, Viana do Castelo, Parada, Aveiro Norte e 3 ETARs não identificadas e indicadas como WWTP 1, 2, e 3.** Os dados foram retirados em maio 2022. (Database_POR rev 7-6-23_19_30h.xlsx).

As 4 base de dados consultadas são as de publico acesso, nomeadamente:

- UBA “Pharmaceuticals in the Environment”,
- NORMAN Network,
- French Naiades,
- EU WATERBASE.

Os dados foram descarregados, filtrados, analisados e apenas os dados relativos às águas superficiais e às ETARs portuguesas foram considerados. Nomeadamente foi selecionado *Country Code* “PRT”, *Country Name* “Portugal”, *Media* “Surface Water” e “Waste Water” removendo as outras matrizes.

Foi criada uma única folha Microsoft Excel que incluiu para o país de Portugal todos os dados disponíveis das águas superficiais e dos efluentes das ETARs, e onde caso os dados reportados como “não representativos” foram eliminados. Para todos os F cuja concentração era inferior ao Limite de Detecção ($< LOD$) foi usada a concentração correspondente ao LOD. Todas as concentrações dos F foram uniformizadas para ng/L. O resultado desta integração levou a ter uma lista de 136 F detetados quer nos efluentes das ETARs, dos quais apenas 56 F foram detetados também nas águas superficiais. As Tabelas 4 e 5 reportam a lista dos F detetados à saída da ETAR (Tabela 4) e dos F detetados nas águas superficiais (Tabela 5), respetivamente divididos por classe terapêutica. A classe terapêutica foi atribuída a cada composto com base na literatura [2,49] e através a Pub-Chem [50]. Os números de CAS de todos os F detetados foram obtidos a partir de DrugBank and Pub- Chem [50,51].

Tabela 4- Lista de 136 Fármacos (F) detetados nos efluentes das ETARs selecionadas.

Classe Terapêutica	Fármaco	CAS
Anti-hipertensivo - nefropatia diabética e insuficiência cardíaca congestiva	Eprosartan	133040-01-4
Anti hipotensão- estimulante do sistema nervoso central (SNC)	(+)-Efedrina	299-42-3
Anti-arrítmico - Bloqueadores de canal Na	Flecainida	54143-55-4
Anti diabetes	Glibenclamida	10238-21-8
	Glimepirida	93479-97-1
	Repaglinida	135062-02-1
Anti-hipertensivo - inibidor da ECA	Cilazapril	88768-40-5
Anti-hipertensivo - ARA-Bloqueadores	Telmisartan	144701-48-4
Anti-hipertensivo - Bloqueador dos canais de cálcio	Diltiazem	42399-41-7
	Verapamil	52-53-9
Anti-hipertensivo - α -Bloqueadores	Alfuzosina	81403-80-7

Tabela 4- cont.

Classe Terapêutica	Fármaco	CAS
Anti-hipertensivo - β -Bloqueadores	Atenolol	29122-68-7
	Bisoprolol	66722-44-9
	Carazolol	57775-29-8
	Metoprolol	37350-58-6
	Propranolol	525-66-6
Anti-hipertensivos -Diuréticos	Furosemida	54-31-9
	Hidroclorotiazida	58-93-5
	Indapamida	26807-65-8
Antibacteriano/Antifúngico	Triclosan	3380-34-5
Antibióticos	Amoxicilina	26787-78-0
	Ampicilina	69-53-4
	Azithromicina	83905-01-5
	Benzilpenicilina	61-33-6
	Ciprofloxacina	85721-33-1
	Clarithromicina	81103-11-9
	Clindamicina	18323-44-9
	Doxiciclina	564-25-0
	Duloxetina	116539-59-4
	Enrofloxacin	93106-60-6
	Eritromicina	114-07-8
	Florfenicol	76639-94-6
	Lincomicina	154-21-2
	Metronidazol	443-48-1
	Minociclina	10118-90-8
	Norfloxacin	70458-96-7
	Ofloxacin	82419-36-1
	Oxitetraclina	79-57-2
	Oxitetraclina	87-08-1
	Sarafloxacin	98105-99-8
	Sulfadiazina	68-35-9
	Sulfadoxina	2447-57-6
	Sulfametazina	57-68-1
	Sulfametoxazole	723-46-6
	Sulfapiridina	144-83-2
	Tetraclina	60-54-8

Tabela 4- cont.

Classe Terapêutica	Fármaco	CAS
Medicamento anticancerígeno – Bloqueador de cancro da mama	Tilomicosina	108050-54-0
	Trimetoprim	738-70-5
	Tirosina	1401-69-0
	Acridona	578-95-0
Medicamento anticancerígeno - Próstata	Tamoxifeno	10540-29-1
	Flutamida	13311-84-7
Anti diarreia	Loperamida	53179-11-6
Antiepilético	Topiramato	97240-79-4
Antifúngicos	Clotrimazol	23593-75-1
	Fluconazol	86386-73-4
	Miconazol	22916-47-8
Anti-helmínticos/Anti protozoários	Albendazol	54965-21-8
	Fenbendazol	43210-67-9
	Levamisol	14769-73-4
Anti histaminas	Azelastina	58581-89-8
	Cetirizina	83881-51-0
	Clemastina	15686-51-8
	Ciproheptadina	129-03-3
	Difenidramina	58-73-1
	Fexofenadina	83199-24-0
	Flumequina	42835-25-6
	Hidroxizina	68-88-2
	Pizotifeno	15574-96-6
	Prometazina	60-87-7
	Biperiden	514-65-8
Anti muscarínico/Relaxante muscular	Dicicloverina	77-19-0
	Orfenadrina	83-98-7
	Trihexifenidil	144-11-6
Broncodilatador	Terbutalina	23031-25-6
Contracetivo	Etonogestrel	54048-10-1

Tabela 4- cont.

Classe Terapêutica	Fármaco	CAS
Agente de contraste	Ácido Diatrizóico	117-96-4
	Iohexol	66108-95-0
	Iomeprol	78649-41-9
	Iopamidol	60166-93-0
	Iopromida	73334-07-3
Bloqueadores H ₂	Ranitidina	66357-35-5
Regulador lipídico e medicamentos para baixar o colesterol	Atorvastatina	134523-00-5
	Bezafibrato	41859-67-0
	Fenofibrato	49562-28-9
	Gemfibrozil	25812-30-0
	Pravastatina	81093-37-0
	Rosuvastatina	287714-41-4
	Sinvastatina	79902-63-9
Metabolito da carbamazepina	Epoxi Carbamazepina	36507-30-9
Metabolito do ibuprofeno	Carboxiibuprofeno	15935-54-3
	Hidroxiibuprofeno	53949-53-4
Metabolito da venlafaxina	Desmetilvenlafaxina	93413-62-8
	(ou O-Desmetilvenlafaxina)	
Enjoo	Meclozina	569-65-3
AINES/analgésicos	Paracetamol	103-90-2
	Codeína	76-57-3
	Diclofenaco	15307-86-5
	Ibuprofeno	15687-27-1
	Cetoprofeno	22071-15-4
	Naproxeno	22204-53-1
	Nimesulida	51803-78-2
	Paracetamol	103-90-2
	Ácido Salicílico	69-72-7
	Tramadol	27203-92-5
Analgésico opióide	Bromocriptina	25614-03-3
	Buprenorfina	52485-79-7
Drogas psiquiátricas	Bupropiom	34841-39-9
	Clorprotixeno	113-59-7
	Flufenazina	69-23-8
	Mianserina	24219-97-4

Tabela 4- cont.

Classe Terapêutica	Fármaco	CAS
Drogas psiquiátricas - Analgésicos	Fentanil	437-38-7
Drogas psiquiátricas - Antiepilético	Carbamazepina	298-46-4
	Clonazepam	1622-61-3
Drogas psiquiátricas - Outros	Memantina	19982-08-2
Drogas psiquiátricas - Psicoanalépticos	Amitriptilina	50-48-6
	Fluoxetina	54910-89-3
	Maprotilina	10262-69-8
	Nefazodona	83366-66-9
	Paroxetina	61869-08-7
	Sertralina	79617-96-2
	Trazodona	19794-93-5
	Venlafaxina	93413-69-5
Drogas psiquiátricas - Psicolépticos	Alprazolam	28981-97-7
	Bromazepam	1812-30-2
	Clorpromazina	50-53-3
	Citalopram	59729-33-8
	Clomipramina	303-49-1
	Diazepam	439-14-5
	Flupentixol	2709-56-0
	Haloperidol	52-86-8
	Lorazepam	846-49-1
	Olanzapina	132539-06-1
	Oxazepam	604-75-1
	Perfenazina	58-39-9
	Risperidona	106266-06-2
	Zolpidem	82626-48-0
	D,L-Norephedrine	154-41-6
Tetraciclina degradação (Ativo)	4-Epitetraciclina	23313-80-6

Tabela 5- Lista de 56 Fármacos (F) detetados nas águas superficiais portuguesas.

Classe Terapêutica	Fármaco	CAS
Anti-hipertensivo - ARA- Bloqueadores	Losartana	114798-26-4
	Atenolol	29122-68-7
Anti-hipertensivo - β - Bloqueadores	Bisoprolol	66722-44-9
	Metoprolol	37350-58-6
	Propranolol	525-66-6
	Furosemida	54-31-9
	Hidroclorotiazida	58-93-5
Anti-hipertensivos -Diuréticos	Indapamida	26807-65-8
	Sulfatozol	72-14-0
Antibacteriano/Antifúngico Antibióticos	Azitromicina	83905-01-5
	Ciprofloxacina	85721-33-1
	Claritromicina	81103-11-9
	Doxiciclina	24390-14-5
	Enrofloxacin	93106-60-6
	Eritromicina	114-07-8
	Norfloxacin	70458-96-7
	Ofloxacin	82419-36-1
	Sarafloxacin	98105-99-8
	Sulfadiazina	68-35-9
	Sulfamethazine	57-68-1
	Sulfametoxazol	723-46-6
	Sulfapiridina	144-83-2
	Trimetoprim	738-70-5
	Cetirizina	83881-51-0
Anti-histaminas	17-Alfa-Etinilestradiol	57-63-6
Contracetivo	17-Beta-estradiol	50-28-2
Estrogénios	Estrona	53-16-7
Hormonas		

Tabela 5- cont.

Classe Terapêutica	Fármaco	CAS
Regulador lipídico e medicamentos para baixar o colesterol estatina	Atorvastatina	134523-00-5
	Bezafibrato	41859-67-0
	Ácido fenofibrico	42017-89-0
	Gemfibrozil	25812-30-0
	Sinvastatina	79902-63-9
Metabolito da carbamazepina	10,11-Di-hidro-10,11-Epoxycarbamazepina	35079-97-1
Metabolito da fluoxetina	Norfluoxetina	83891-03-6
Metabolito do ibuprofeno	Carboxiibuprofeno	15935-54-3
	Hidroxiibuprofeno	53949-53-4
AINEs/analgésicos	Paracetamol	103-90-2
	Diclofenaco	15307-86-5
	Ibuprofeno	15687-27-1
	Cetoprofeno	22071-15-4
	Naproxeno	22204-53-1
	Nimesulida	51803-78-2
	Nimesulida	51803-78-2
	Paracetamol	103-90-2
	Ácido Salicílico	69-72-7
	Drogas psiquiátricas - Antiepilético	Carbamazepina
Drogas psiquiátricas - Psicoanalépticos	Fluoxetina	54910-89-3
	Paroxetina	61869-08-7
	Sertralina	79617-96-2
	Trazodona	19794-93-5
	Venlafaxina	93413-69-5
Drogas psiquiátricas - Psicolépticos	Alprazolam	28981-97-7
	Bromazepam	1812-30-2
	Citalopram	59729-33-8
	Diazepam	439-14-5
	Lorazepam	846-49-1
	Zolpidem	82626-48-0

3.2. Análise das ocorrências de Fármacos nas águas superficiais portuguesas

A análise dos dados foi feita utilizando a ferramenta das tabelas dinâmicas incluída no software Microsoft Excel que permitiu agrupar, somar e analisar o número as ocorrências de deteção de F em Total e nas diferentes ETAR e águas superficiais analisadas. Para além disto, foi atribuída uma pontuação e Valor de Ocorrência (VO) como indicação da quantidade e das ocorrências ambientais por F detetados.

Sendo que nem todos os F têm a mesma quantidade e distribuição espaço-temporal, o valor de pontuação criado fornece uma ideia da quantidade e da diversidade dos F detetados. O VO foi calculado a partir de três sub-valores, nomeadamente: o número de entidades (indicação da frequência), sítios nos quais foram detetados (indicação da distribuição espacial) e anos de deteção (indicação da distribuição temporal). O VO associado a ocorrência de F nas águas superficiais foi calculada de acordo com a equação Eq.4, adaptada de Davey et. al [49].

$$\text{Valor de Ocorrência (VO)} = \frac{\#Entidades}{9} \times \frac{\#Sítios}{4} \times \frac{\#Anos}{2} \quad \text{Eq.4}$$

Equação 4: Cálculo do valor da ocorrência, com $\#Entidades \leq 9$, $\#Sítios \leq 4$, e $\#Anos \leq 2$. Estes números correspondem as medianas para cada uma destas categorias, o número mediano dos F por tipo de F ($\#Entidades$) é 9, de F por sítio ($\#Sítios$), é 4, de F nos anos ($\#Anos$) é 2.

O Valor de pontuação associado a ocorrência de F nos efluentes das ETARs foi calculada de acordo com a equação Eq.5, adaptada de Davey et al. [49].

$$\text{Valor de Ocorrência (VO)} = \frac{\#Entidades}{2} \times \frac{\#ETAR}{21} \times \frac{\#Anos}{2} \quad \text{Eq.5}$$

Equação 5: Cálculo do valor da ocorrência, com $\#Entidades \leq 2$, $\#ETARs \leq 21$, e $\#Anos \leq 2$. Estes números correspondem as medianas para cada uma destas categorias, o número mediano dos F por tipo de F ($\#Entidades$) é 2, de F por sítio ($\#ETARs$), é 21, de F nos anos ($\#Anos$) é 2.

Todos os valores ocorrência foram classificados em 5 categorias de acordo com a Tabela 6.

Tabela 6- Valores de ocorrência simplificados (VO) [49].

Valor de Ocorrência (VO)	Descrição	Valores
MA	Muito Alta	$VO > 75\%$
A	Alta	$75\% < VO < 50\%$
M	Media	$10\% < VO < 50\%$
B	Baixa	$1\% < VO < 10\%$
MB	Muito Baixa	$VO < 1\%$

3.3. Recolha e integração da base de dados com os dados de ecotoxicidade de Fármacos nas águas superficiais

Ao longo da pesquisa dos dados de ecotoxicidade para a determinação do PNEC, foram encontrados dados de ecotoxicidade e, em alguns casos já calculados para PNEC de 47 F dos 56 F detetados nas águas superficiais portuguesas.

Os dados de ecotoxicidade foram retirados do US EPA ECOTOX *knowledgebase*, uns deles a partir do UBA ETOX database em Maio 2023. Em todos os casos os nomes do fármaco e o número de CAS foram usados como critério de pesquisa. Os F que não estavam presentes nesta base de dados foram pesquisados manualmente na literatura científica, usando o nome em inglês do fármaco, a palavra “*ecotoxicity*”, “*ecotoxicology*”, “*PNEC*” em *Google scholar* em 2023.

Quando foram encontrados múltiplos valores de ecotoxicidade, expressos em diferentes parâmetros de toxicidade (e.g, EC50, LC50, NOEC etc...) foram anotados separadamente com as respetivas fontes bibliográficas.

Em detalhe, foram recolhidos dados de ecotoxicidade obtidos principalmente a partir de:

- medições de ecotoxicidade aguda (EC50) ou da concentração letal (LC50) para organismos representativos de um nível trófico específico (e.g, Peixe, e/ou *Daphnia Magna*, e/ou Algas) retiradas pelo método ECOSAR,
- a partir de valores de **toxicidade aguda**;
- a partir de valores de **ecotoxicidade crónica**,
- a partir de valores de concentração máxima sem efeito observável (CENO/NOEC).

-a partir de valores de ecotoxicidade ambiental denominada “genérica”, onde não estava especificado o critério de subdivisão entre toxicidade aguda e/ou crónica.

As Tabelas 7 e 8 seguintes reportam os dados encontrados na literatura considerados no presente trabalho e as respetivas fontes bibliográficas.

Tabela 6- Dados de ecotoxicidade Aguda e Crónica dos Fármacos (F) detetados nas águas superficiais portuguesas.

Referência	[49]	[49]	[52]	[52]	[52]	[53]	[53]	[54]	[54]
EndPoint	NOEC Crónico (valor mediano)	EC50 (valor mediano)	EC50 /LC50	EC50 /LC50	EC50 /LC50	EC50	NOEC	EC50	NOEC
Nível trófico			Peixe	<i>Daphnia Magna</i>	Algas	Peixe	Peixe	<i>Daphnia Magna</i>	<i>Daphnia Magna</i>
Unidade					(ng/L)				
Nome do Fármaco									
10,11-Dihydro-10,11-Epoxycarbamazepine									
17-Alpha-Ethinylestradiol									
17-Beta-Estradiol									
Acetaminophen			30253000	1652000	14165000				
Alprazolam			2499000	2845000	1064000				
Atenolol			1096371000	103264000	45419000				
Atorvastatin			18000	189000	103000				
Azithromycin			18822000	3023000	1874000				
Bezafibrate			26435000	10304000	1352000				
Bisoprolol									
Bromazepam									
Carbamazepine	10000	75134854.8	41330000	14902000	256000				
Carboxyibuprofen									
Cetirizine									
Ciprofloxacin			13131424000	1240427000	2000000000				
Citalopram	227500	405000	4467000	652000	360000				
Clarithromycin			17364000	3307000	2081000				
Diazepam	1210000	48383835	26878000	21438000	983000				
Diclofenac			37655000	25754000	41414000				

Tabela 7-cont.

Referência	[49]	[49]	[52]	[52]	[52]	[53]	[53]	[54]	[54]
EndPoint	NOEC Crónico (valor mediano)	EC50 (valor mediano)	EC50 /LC50	EC50 /LC50	EC50 /LC50	EC50	NOEC	EC50	NOEC
Nível trófico			Peixe	<i>Daphnia Magna</i>	Algas	Peixe	Peixe	<i>Daphnia Magna</i>	<i>Daphnia Magna</i>
Unidade					(ng/L)				
Nome do Fármaco									
Doxycycline									
Enrofloxacin			4922627000	504571000	561233000				
Erythromycin			46882000	8617000	6369000				
Estrone									
Fenofibric Acid									
Fluoxetine	48933	1871000	1081000	175000	79000				
Furosemide			588118000	560033000	19797000				
Gemfibrozil			6728000	4933000	10568000				
Hydrochlorothiazide			2808512000	8125047000	56184000				
Hydroxyibuprofen									
Ibuprofen	100000	41340000	41564000	27848000	41133000				
Indapamide			41564000	27848000	41133000				
Ketoprofen			264080000	164452000	179455000				
Lorazepam			49008000	44712000	1683000				
Losartan			2151000	2001000	1897000				
Metoprolol			81557000	9383000	8305000				
Naproxen			193337000	121546000	137944000				
Nimesulide									
Norfloxacina			20081355000	1830796000	3000000000				
Norfluoxetine									
Ofloxacin			19352086000	1786232000	2000000000				

Tabela 7-cont.

Referência	[49]	[49]	[52]	[52]	[52]	[53]	[53]	[54]	[54]
Nível trófico	NOEC Crónico (valor mediano)	EC50 (valor mediano)	EC50 /LC50	EC50 /LC50	EC50 /LC50	EC50	NOEC	EC50	NOEC
Unidade			Peixe	<i>Daphnia Magna</i>	Algas	Peixe	Peixe	<i>Daphnia Magna</i>	<i>Daphnia Magna</i>
Nome do Fármaco	(ng/L)								
Paracetamol	1002321.333	42000000							
Paroxetine	1466666.67	3754800							
Propranolol			20179000	2578000	1854000	24300000	1000	800000	130000
Salicylic Acid	28830000	282550000	156341000	52493000	235760000				
Sarafloxacin									
Sertraline	33000	420000							
Simvastatin									
Sulfadiazine			1516102000	1884000	10254000				
Sulfamethazine			291394000	2045000	6259000				
Sulfamethoxazole			410762000	1872000	6615000				
Sulfapyridine			377595000	1841000	6360000				
Sulfathazole									
Trazodone			1313000	1567000	396000				
Trimethoprim			317910000	2134000	6630000				
Venlafaxine			7678000	1062000	653000				
Zolpidem		22000000				955000	253000	120000000	16000000

Tabela 7- Dados de PNEC retirados da literatura científica e calculados a partir dos valores de EC50/LC50 do modelo ECOSAR

EndPoint	PNEC de Dados Agudos	PNEC de Dados Crónicos	Referência	PNEC genérico	Referência	PNEC calculados De EC50/LC50 obtidos a partir do ECOSAR			Referência
						Algas	Daphnia	Peixe	
Nível trófico									
Unidade				ng/L					
Nome do Fármaco									
10,11-Dihydro-10,11-Epoxy carbamazepine									
17-Alpha-Ethinylestradiol				0.035	[55]				
17-Beta-Estradiol				0.4	[55]				
Acetaminophen				95000	[56]	14165	1652	30253	[57]
Alprazolam						1064	2845	2499	[57]
Atenolol	0	148000	[53]			45419	103264	1096371	[57]
Atorvastatin	0	14000	[53]			103	189	18	[57]
Azithromycin	0	19	[53]			1874	3023	18822	[57]
Bezafibrate	0	1000000	[53]			1352	10304	26435	[57]
Bisoprolol									
Bromazepam									
Carbamazepine						256	14902	41330	[57]
Carboxyibuprofen									
Cetirizine	100000	0	[58]						
Ciprofloxacin				450	[56]	2000000	1240427	13131424	[57]
Citalopram						360	652	4467	[57]
Clarithromycin				120	[56]	2081	3307	17364	[57]
Diazepam	0	27300	[53]			983	21438	26878	[57]
Diclofenac				32000	[56]	41414	25754	37655	[57]
Doxycycline				25000	[56]				
Enrofloxacin				1900	[56]	561233	504571	4922627	[57]
Erythromycin				500	[56]	6369	8617	46882	[57]

Tabela 8-cont.

EndPoint	PNEC de Dados Agudos	PNEC de Dados Crónicos	Referência	PNEC genérico	Referência	PNEC calculados De EC50/LC50 obtidos a partir do ECOSAR			Referência
Nível trófico						Algas	Daphnia		
Unidade	ng/L								
Nome do Fármaco									
Estrone	0	6	[59]						
Fenofibric Acid									
Fluoxetine				4	[56]	79	175	1081	[57]
Furosemide						19797	560033	588118	[57]
Gemfibrozil						10568	4933	6728	[57]
Hydrochlorothiazide	0	1000	[60]	200000	[56]	56184	8125047	2808512	[57]
Hydroxyibuprofen									
Ibuprofen	0	1000	[61]			41133	27848	41564	[57]
Indapamide				1000	[56]	41133	27848	41564	[57]
Ketoprofen						179455	164452	264080	[57]
Lorazepam						1683	44712	49008	[57]
Losartan						1897	2001	2151	[57]
Metoprolol	7300	0	[62]			8305	9383	81557	[57]
Naproxen	0	4200	[62]			137944	121546	193337	[57]
Nimesulide									
Norfloxacin				120000	[56]	3000000	1830796	20081355	[57]
Norfluoxetine									
Ofloxacin				500	[56]	2000000	1786232	19352086	[57]
Paracetamol									
Paroxetine									
Propranolol						1854	2578	20179	[57]
Salicylic Acid						235760	52493	156341	[57]

Tabela 8-cont.

EndPoint	PNEC de Dados Agudos	PNEC de Dados Crónicos	Referência	PNEC genérico	Referência	PNEC calculados De EC50/LC50 obtidos a partir do ECOSAR			Referência
						Algas	Daphnia		
Nível trófico									
Unidade				ng/L					
Nome do Fármaco									
Simvastatin				960	[56]				
Sulfadiazine				11210	[56]	10254	1884	1516102	[57]
Sulfamethazine						6259	2045	291394	[57]
Sulfamethoxazole	0	200	[53]	6600	[56]	6615	1872	410762	[57]
Sulfapyridine						6360	1841	377595	[57]
Sulfathazole									
Trazodone						396	1567	1313	[57]
Trimethoprim	0	120000	[53]	928000	[56]	6630	2134	317910	[57]
Venlafaxine						653	1062	7678	[57]
Zolpidem				5060	[56]				

Com base nos Endpoints de ecotoxicidade encontrados, os PNECs foram calculados dividindo os valores de EndPoints (EC50 or EC50/LC50) para o valor de AF 1000 [63].

3.4. Análise da Ecotoxicidade Ambiental

3.4.1. Análise de Risco ambiental ecotoxicológico

O Risco ecotoxicológico foi calculado para cada fármaco detetado através do quociente de Risco (RQ). Foi elaborada uma matriz bidimensional na qual a concentração média de cada fármaco para cada sítio foi dividida pelo valor correspondente de PNEC (Tabela 8), e usando diretamente os valores de EndPoints.

A Equação 6 reporta a metodologia de cálculo usada para obter o RQ

$$\text{Quotiente de Risco (RQ)} = \frac{\text{Concentração no ambiente}}{\text{Concentração com efeito}} \quad \text{Eq.6}$$

Onde a “Concentração com efeito” pode ser o PNEC (ng/L), calculado a partir de diferentes EndPoints, os PNECs (ng/L) retirados da literatura ou diretamente do Endpoint de Ecotoxicidade aguda, crónica.

3.4.2. Elaboração e integração método USEtox com novos dados de Fármacos

Neste trabalho, foi realizada uma triagem inicial das **2450** substâncias químicas já incluídas no método USEtox para definir quais F já estavam presentes no método. Desta triagem observou-se que o método USEtox já inclui, na versão (Recommended + Interim) instalada no software OpenLCA, **8** fatores de caracterização de F, nomeadamente os de: acetaminofeno, carbamazepina, diclofenac, ibuprofeno, ácido salicílico, sulphamethoxazole, trimethoprim e de um estimulante, a cafeína..

Dos **56 F** e **1** estimulante detetados nas águas superficiais portuguesas **49** não estavam incluídos no método. Foi realizada uma pesquisa de detalhe na bibliografia científica através do uso das seguintes palavras-chaves “Nome do Fármaco”, “*Characterization Factor*”, *USEtox Method*” “*Freshwater Ecotoxicity*”, que permitiu encontrar mais 51

Fatores de Caraterização e integrá-los dentro do método USEtox (Recommended + interim). O novo método foi designado por “USEtox _ Fármacos”. A Tabela 9 reporta todos os CF introduzidos no método denominado “USEtox_Fármacos

Tabela 8- Fatores de Caracterização (CF) para a determinação da ecotoxicidade em água doce no método “USEtox_Fármacos” implementado neste trabalho.

Nome do Fármaco	Compartimento de Emissão	Fator de Caracterização de Ecotoxicidade (PAF.m ³ .dia/kg)	Referência
17-Alpha-Ethinylestradiol	Emissão para água/água doce	1.7X10 ⁺⁰⁶	[64]
17-Beta-Estradiol	Emissão para água/água doce	1.8X10 ⁺⁰⁸	[64]
Acetaminophen	Emissões para a água/águas subterrâneas	8.7X10 ⁺⁰¹	USEtox (recommened+interim)
Acetaminophen	Emissões para a água/águas subterrâneas, a longo prazo	8.7X10 ⁺⁰¹	USEtox (recommened+interim)
Acetaminophen	Emissão para a água/lago	8.7X10 ⁺⁰¹	USEtox (recommened+interim)
Acetaminophen	Emissão para a água/oceano	2.3X10 ⁻⁰⁷	USEtox (recommened+interim)
Acetaminophen	Emissões para a água/rio		USEtox (recommened+interim)
Acetaminophen	Emissões para a água/rio, a longo prazo	8.7X10 ⁺⁰¹	USEtox (recommened+interim)
Acetaminophen	Emissão para a água/não especificada	8.7X10 ⁺⁰¹	USEtox (recommened+interim)
Alprazolam	Emissão para água/água doce	8.7X10 ⁺⁰¹	[64]
Alprazolam	Emissão para a água/oceano	2.0X10 ⁺⁰⁴	[64]
Atenolol	Emissões para a água/agricultura	3.9X10 ⁻⁰⁴	[65]
Atenolol	Emissão para a água/não especificada	1.4X10 ⁻⁰¹	[65]
Atorvastatin	Emissão para água/água doce	1.3X10 ⁺⁰²	[64]
Atorvastatin	Emissão para a água/oceano	4.5X10 ⁺⁰⁴	[64]
Azithromycin	Emissão para água/água doce	1.6X10 ⁻¹⁵	[64]
Azithromycin	Emissão para a água/oceano	3.7X10 ⁺⁰⁴	[64]
Bromazepam	Emissão para água/água doce	5.6X10 ⁻¹⁹	[64]
Bromazepam	Emissão para a água/oceano	5.0X10 ⁺⁰³	[64]
Caffeine	Emissões para a água/águas subterrâneas, a longo prazo	2.1X10 ⁻⁰⁶	USEtox (recommened+interim)
Caffeine	Emissão para a água/oceano	7.0X10 ⁺⁰⁴	USEtox (recommened+interim)
Caffeine	Emissões para a água/rio	3.9X10 ⁻⁰⁷	USEtox (recommened+interim)

Tabela 9-cont.

Nome do Fármaco	Compartimento de Emissão	Fator de Caracterização de Ecotoxicidade (PAF.m ³ .dia/kg)	Referência
Caffeine	Emissão para a água/não especificada	7.0X10 ⁺⁰⁴	USEtox (recommened+interim)
Carbamazepine	Emissão para a água/oceano	7.0X10 ⁺⁰⁴	USEtox (recommened+interim)
Carbamazepine	Emissão para a água/não especificada	1.1X10 ⁻⁰⁵	USEtox (recommened+interim)
Cetirizine	Emissão para a água/não especificada	7.8X10 ⁺⁰²	[65]
Ciprofloxacin	Emissão para água/água doce	4.0X10 ⁺⁰²	[64]
Ciprofloxacin	Emissão para a água/oceano	9.8X10 ⁺⁰³	[64]
Citalopram	Emissão para a água/não especificada	1.5X10 ⁻¹⁰	[65]
Clarithromycin	Emissão para água/água doce	8.0X10 ⁺⁰¹	[64]
Clarithromycin	Emissão para a água/oceano	6.5X10 ⁺⁰⁴	[64]
Diazepam	Emissão para a água/não especificada	8.0X10 ⁻¹⁷	[66]
Diazepam	Emissão para a água/oceano	1.3X10 ⁻⁰³	[66]
Diclofenac	Emissão para a água/oceano	5.7X10 ⁻⁰⁵	USEtox (recommened+interim)
Diclofenac	Emissão para a água/não especificada	1.8X10 ⁻⁰⁵	USEtox (recommened+interim)
Diltiazem	Emissão para a água/não especificada	1.9X10 ⁺⁰³	[67]
Doxycycline	Emissão para a água/não especificada	4.0X10 ⁺⁰¹	[65]
Eprosartan	Emissão para a água/não especificada	1.2X10 ⁺⁰³	[65]
Erythromycin	Emissão para água/água doce	6.5X10 ⁺⁰²	[64]
Estrone	Emissão para água/água doce	2.5X10 ⁺⁰⁴	[64]
Fenofibrate	Emissão para a água/não especificada	2.1X10 ⁺⁰⁴	[65]
Fexofenadine	Emissão para a água/não especificada	4.7X10 ⁺⁰⁴	[65]
Florfenicol	Emissão para a água/não especificada	4.1X10 ⁺⁰¹	[67]
Flumequine	Emissão para a água/não especificada	2.1X10 ⁺⁰³	[67]
Fluoxetine	Emissão para água/água doce	8.7X10 ⁺⁰³	[64]
Ibuprofen	Emissões para a água/águas subterrâneas, a longo prazo	4.6X10 ⁺⁰⁴	USEtox (recommened+interim)

Tabela 9-cont.

Nome do Fármaco	Compartimento de Emissão	Fator de Caracterização de Ecotoxicidade (PAF.m ³ .dia/kg)	Referência
Ibuprofen	Emissão para a água/oceano	2.3X10 ⁺⁰²	USEtox (reccomended+interim)
Ibuprofen	Emissões para a água/rio	1.4X10 ⁻⁰³	USEtox (reccomended+interim)
Ibuprofen	Emissão para a água/não especificada	2.3X10 ⁺⁰²	USEtox (reccomended+interim)
Iohexol	Emissão para água/água doce	2.3X10 ⁺⁰²	[64]
Iohexol	Emissão para a água/oceano	2.2X10 ⁺⁰⁰	[64]
Iomeprol	Emissão para a água/não especificada	9.7X10 ⁻²⁸	[65]
Iopamidol	Emissão para água/água doce	4.1X10 ⁺⁰²	[64]
Iopamidol	Emissão para a água/oceano	1.8X10 ⁺⁰¹	[64]
Iopromide	Emissão para água/água doce	4.5X10 ⁻²⁸	[64]
Irbesartan	Emissão para água/água doce	1.7X10 ⁺⁰¹	[64]
Irbesartan	Emissão para a água/oceano	1.7X10 ⁺⁰⁴	[64]
Lincomycin	Emissão para a água/não especificada	6.6X10 ⁻⁰⁹	[65]
Lorazepam	Emissão para água/água doce	1.1X10 ⁺⁰³	[64]
Lorazepam	Emissão para a água/oceano	3.4X10 ⁺⁰³	[64]
Meloxicam	Emissão para a água/não especificada	1.2X10 ⁻⁰⁸	[65]
Metronidazole-Oh	Emissão para a água/não especificada	5.2X10 ⁺⁰²	[67]
Nadolol	Emissão para a água/não especificada	1.6X10 ⁺⁰²	[65]
Naproxen	Emissões para a água/rio	1.6X10 ⁺⁰²	[65]
Naproxen	Emissão para a água/não especificada	3.4X10 ⁺⁰²	[65]
Naproxen	Emissão para água/água doce	2.5X10 ⁺⁰¹	[64]
Norfloxacin	Emissão para água/água doce	2.2X10 ⁺⁰²	[64]
Norfloxacin	Emissão para a água/oceano	2.6X10 ⁺⁰³	[64]
Ofloxacin	Emissões para a água/rio	3.3X10 ⁻¹¹	[65]
Ofloxacin	Emissão para a água/não especificada	4.8X10 ⁺⁰⁴	[65]

Tabela 9-cont.

Nome do Fármaco	Compartimento de Emissão	Fator de Caracterização de Ecotoxicidade (PAF.m ³ .dia/kg)	Referência
Olanzapine	Emissão para a água/não especificada	8.7X10 ⁺⁰³	[65]
Oxytetracycline	Emissão para a água/não especificada	n/a	[67]
Paroxetine	Emissão para água/água doce	1.4X10 ⁺⁰⁴	[64]
Paroxetine	Emissão para a água/oceano	6.3X10 ⁺⁰⁴	[64]
Piroxicam	Emissão para a água/não especificada	4.2X10 ⁻⁰⁴	[65]
Propranolol	Emissão para a água/não especificada	2.9X10 ⁺⁰³	[65]
Ranitidine	Emissão para a água/não especificada	2.4X10 ⁺⁰⁴	[65]
Risperidone	Emissão para a água/não especificada	2.6X10 ⁺⁰¹	[65]
Salicylic Acid	Emissões para a água/águas subterrâneas, a longo prazo	2.6X10 ⁺⁰³	USEtox (recommened+interim)
Salicylic Acid	Emissão para a água/oceano	1.6X10 ⁺⁰²	USEtox (recommened+interim)
Salicylic Acid	Emissões para a água/rio	2.7X10 ⁻⁰⁷	USEtox (recommened+interim)
Salicylic Acid	Emissão para a água/não especificada	1.6X10 ⁺⁰²	USEtox (recommened+interim)
Sertraline	Emissão para água/água doce	1.6X10 ⁺⁰²	[64]
Sertraline	Emissão para a água/oceano	1.8X10 ⁺⁰⁴	[64]
Simvastatin	Emissão para água/água doce	1.5X10 ⁻⁰²	[64]
Simvastatin	Emissão para a água/oceano	4.1X10 ⁺⁰⁴	[64]
Sotalol	Emissão para a água/não especificada	6.8X10 ⁻⁰⁶	[65]
Sulfamethoxazole	Emissão para a água/oceano	1.3X10 ⁺⁰³	USEtox (recommened+interim)
Sulfamethoxazole	Emissão para a água/não especificada	2.4X10 ⁻⁰⁵	USEtox (recommened+interim)
Sulfapyridine	Emissões para a água/rio	4.7X10 ⁺⁰³	[65]
Sulfapyridine	Emissão para a água/não especificada	3.9X10 ⁺⁰²	[65]
Tamoxifen	Emissão para água/água doce	8.6X10 ⁻⁰¹	[64]
Tetracycline	Emissão para a água/não especificada	2.0X10 ⁺⁰⁴	[67]
Triclosan	Emissão para água/água doce	2.5X10 ⁺⁰²	[64]

Tabela 9-cont.

Nome do Fármaco	Compartimento de Emissão	Fator de Caraterização de Ecotoxicidade (PAF.m ³ .dia/kg)	Referência
Trimethoprim	Emissões para a água/águas subterrâneas, a longo prazo	1.1X10 ⁺⁰⁵	USEtox (reccomended+interim)
Trimethoprim	Emissão para a água/oceano	1.0X10 ⁺⁰³	USEtox (reccomended+interim)
Trimethoprim	Emissões para a água/rio	1.5X10 ⁻⁰⁷	USEtox (reccomended+interim)
Trimethoprim	Emissão para a água/não especificada	1.0X10 ⁺⁰³	USEtox (reccomended+interim)
Tylosin	Emissão para a água/não especificada	1.0X10 ⁺⁰³	[65]
Valsartan	Emissão para água/água doce	4.6X10 ⁻⁰⁴	[64]
Valsartan	Emissão para a água/oceano	4.4X10 ⁺⁰³	[64]
Venlafaxine	Emissões para a água/rio	4.0X10 ⁻¹¹	[65]
Venlafaxine	Emissão para a água/não especificada	4.7X10 ⁺⁰²	[65]

3.4.3. Análise dos impactos ambientais de ecotoxicidade de água doce

A determinação da contribuição para o impacto ambiental de Ecotoxicidade em água doce associada à presença dos F, foi calculada através a construção de um processo específico por rio para o qual os dados ambientais estavam disponíveis, onde foi introduzido como output, como se fosse uma emissão no ambiente, a concentração média dos F detetados (em kg/m³), sendo o input 1 m³ de água superficial e output o mesmo m³ de água superficial ao líquido dos F detetados.

Para além disso foram calculados os valores de impacto ambiental na categoria de Ecotoxicidade de água doce de referência para ter o Risco ambiental alto e Risco ambiental medio de acordo com o método USEtox usando como concentrações de referência o menor valor de PNEC encontrado por cada fármaco multiplicado por 1 em caso de Risco alto e por 0.1 em caso de risco médio de acordo com as equações 7 e 8:

Concentração ambiental de referência para Risco Alto

$$= PNEC \text{ mais baixo} \times 1. \quad \text{Eq. 7)}$$

Concentração ambiental de referência para Risco Médio

$$= PNEC \text{ mais baixo} \times 0.1. \quad \text{Eq. 8)}$$

3.5. Comparação de Resultados e Análise estatística

A correlação de Pearson (r) foi aplicada para determinar o grau de correlação entre a concentração (ng/L) de F nas águas superficiais, os valores obtidos nas matrizes de RQ a partir de *Endpoints* de ecotoxicidade selecionados, e os valores de impacto ambiental de Ecotoxicidade de água doce obtidos através do método “USEtox_Farmacos” (PAF.m³.dia). O valor de correlação obtido r foi analisado de acordo com a Tabela 10.

Tabela 9- Escala de valores para a correlação de Pearson.

Correlação	Valores	Direção
Forte	$r > 0.5$	Positiva
Moderada	$0.3 < r < 0.5$	Positiva
Baixa	$0 < r < 0.3$	Positiva
Nula	$r = 0$	Nula
Baixa	$0 < r < -0.3$	Negativa
Moderada	$-0.3 < r < -0.5$	Negativa
Forte	$r < -0.5$	Negativa

O objetivo desta análise é tentar verificar a eventual correlação entre os resultados das metodologias de determinação do risco ambiental através do RQ tradicionalmente usadas para a avaliação da ecotoxicidade ambiental e dos impactos ambientais calculados com o método USEtox aplicando a metodologia de cálculo de ACV.

A função de correlação foi transformada em escala logarítmica para ultrapassar o limite da aplicação do método de Pearson que teoreticamente pode-se aplicar apenas para distribuições lineares. Para este efeito foi usada a Função “Correl” do Excel ($r = \text{CORREL}(\text{LOG10}(\$B\$3:\$B\$142), \text{IFERROR}(\text{LOG10}(\$J\$3:\$J\$142), ""))$), oportunamente corrigida para não considerar eventuais erros (i.e, #DIV/0!, #VALUE!).

Ao valor de correlação obtido através da metodologia de Pearson, foi aplicado o test de significância estatística do valor de correlação obtido. O test de significância consiste em verificar se o valor r de correlação obtido é estatisticamente significativo. Para definir isto, foi posta como hipótese nula (H_0) a ausência de correlação, ou seja, que o valor de r foi obtido por mero acaso. Se a probabilidade que isto aconteça for muito baixa ($p < 0.05$), significa que a H_0 pode ser rejeitada e há correlação entre as duas variáveis independentes analisadas. Esta probabilidade é calculada aplicando o *t-Test de Student* através da função Excel $=\text{T.DIST.2T}(\text{IF}(N7 < 0, (N7 - N7 - N7), N7), N6 - 2)$ ao valor de t_0 que representa as diferenças entre dois conjuntos de dados através da Eq. 9.

$$t_0 = r \sqrt{\frac{n-2}{1-r^2}} \quad \text{Eq.9)}$$

A correlação de Pearson e o cálculo da sua significância estatística foi aplicada aos seguintes conjuntos de resultados:

Tabela 10- Conjunto to de resultados considerados para o cálculo do coeficiente de correlação de Pearson (r).

# Conjunto 1		#Conjunto 2
Concentração de F (ng/L)		Ecotoxicidade de água doce (PAF.m ³ .d)
		<i>RQ, PNEC - Chronic Data</i>
		<i>RQ, PNEC-Acute Data</i>
		<i>RQ, PNEC (generic)</i>
		<i>RQ, NOEC (median) - [49]</i>
		<i>RQ, PNEC ECOSAR - (Peixe)</i>
		<i>RQ, PNEC ECOSAR- (Daphnia Magna)</i>
	vs	<i>RQ, PNEC ECOSAR (Algae)</i>
Ecotoxicidade de água doce (PAF.m ³ .d)		<i>RQ, PNEC (Chronic Data)</i>
		<i>RQ, PNEC (Acute Data)</i>
		<i>RQ, PNEC (generic)</i>
		<i>RQ, NOEC (median) - [49]</i>
		<i>RQ, PNEC ECOSAR (Peixe)</i>
		<i>RQ, PNEC ECOSAR (Daphnia Magna)</i>
		<i>RQ, PNEC ECOSAR (Algae)</i>

4. Resultados e Discussão

4.1. Disponibilidade de dados dos Fármacos nos efluentes das ETARs e nas águas superficiais portuguesas

Entre os 3000 F (princípios ativos) prescritos em Portugal, 136 (4.5%) foram detetados nos efluentes das ETAR Portuguesas e apenas 56 F nas águas superficiais (1.9%). Os dados de ocorrência dos F encontrados são principalmente localizados na zona norte e centro do país com particular referência ao Rio Lis, Rio Antuã, rio Ave, Ria de Aveiro, Rio Douro, Rio Leça, Rio Minho, Rio Mondego, Rio Tejo. Relativamente as Efluentes das ETAR as ocorrências dos dados vêm principalmente de Coimbra, Leiria, Guimarães, Porto, Aveiro, e Viana do Castelo, sendo a regiões Centro Sul do país caracterizadas por escassez de dados de monitorização ambiental de F.

Dos 56 F detetados nas águas superficiais foram encontrados dados de ecotoxicidade de 47 F (84%), embora não provenham todos da mesma base de dados (i.e ECOSAR) e em alguns casos foram encontrados apenas valores já calculados de PNEC [49,53,68] nem sempre caracterizados por valores concordantes entre si (Tabelas 7 e 8).

A base de dados IPChem [48] forneceu a maior quantidade de dados para os fins do presente estudo, sendo quer os dados ambientais obtidos pelo GRAQ ISEP durante as campanhas de monitorização ambiental [47,69] e retirados da literatura são na maioria dos casos relativos ao norte e centro de Portugal.

Apesar da crescente preocupação ambiental acerca da ecotoxicidade dos F, as campanhas de monitorização continuam até a data escassas e não abrangem todo o território nacional, mesmo a nível de investigação científica. Esta situação pode ser devida a vários fatores, entre os quais a dificuldade da análise destes compostos que, sendo presentes em concentrações muito baixas (ng/L) necessitam de técnicas de extração complexas diferentes do normal padrão analítico por UHPLC-MS/MS, tal como a disponibilidade de um elevado número de padrões analítico, devido à quantidade elevada de diferentes F presentes nas águas e que dificultam a análise aos laboratórios.

Relativamente aos dados de ecotoxicidade, no que diz respeito ao presente estudo, foi conseguida uma abrangência satisfatória relativamente aos F detetados nas águas superficiais, embora os dados nem sempre sejam consistentes entre si calculados de acordo com o mesmo critério.

4.2. Presença de F nos efluentes da ETARs

Analisado os dados no que diz respeito a número F nas ETAR portuguesas é possível verificar na Figura 4, o número de ocorrência de classes terapêuticas de F, e a Figura 5 que diz respeito à percentagem de ocorrência de classe de F.

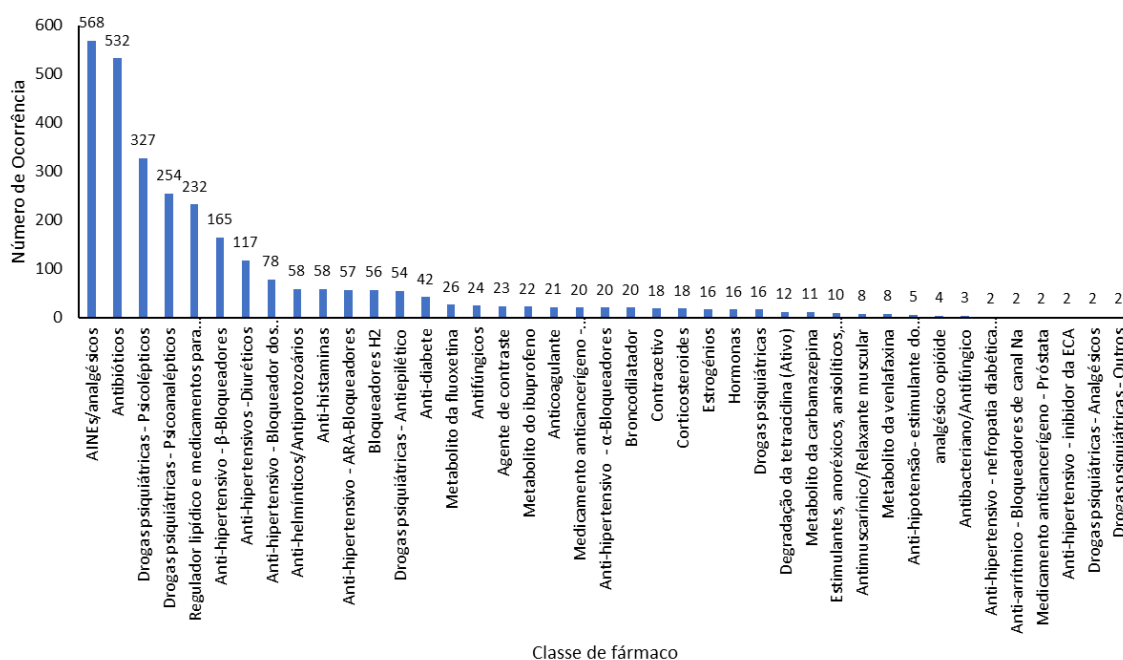


Figura 4- Número de ocorrência de acordo com as classes terapêuticas de Fármacos (F).

Analisando a Figura 4, é possível observar que em primeiro lugar no número de ocorrências encontra-se a classe de AINEs/analgésicos, com um valor de 568, seguido dos antibióticos, com um número de ocorrência de 532. De seguida encontra-se as classes Drogas psiquiátricas – Psicolépticos e as Drogas psiquiátricas – Psicoanalépticos, com um número de ocorrência de 327 e 254, respetivamente. Em quinto lugar encontra-se a classe do Regulador lipídico e medicamentos para baixar o colesterol estatina, com um número de ocorrência de 232. A classe dos anti-hipertensivos apresenta-se a seguir com os Anti-hipertensivo - β-Bloqueadores, os Anti-hipertensivos -Diuréticos e os Anti-hipertensivo - Bloqueador dos canais de cálcio com um número de ocorrência de 165, 117 e 78, respetivamente. Os Anti-helmínticos/Antiprotozoários e os Anti-histaminas apresentam o mesmo número de ocorrência de 58, seguido do Anti-hipertensivo - ARA-Bloqueadores, com um número de ocorrência de 57, os Bloqueadores H₂, com um número de ocorrência de 56 e as Drogas psiquiátricas – Antiepilético, com um número de

ocorrência de 54. Segue-se o Anti diabete, com um número de ocorrência de 42, o Metabolito da fluoxetina, com um número de ocorrência de 26, os Antifúngicos, com o número de ocorrência de 24, os agentes de contraste, com um número de ocorrência de 23, o metabolito do ibuprofeno, com um numero de ocorrência de 22 e o anticoagulante, com um numero de ocorrência de 21. A classe dos Medicamento anticancerígeno - Bloqueador de cancro da mama, o Anti-hipertensivo - α -Bloqueadores e o Broncodilatador apresentam o mesmo numero de ocorrência de 20, seguido do Contracetivo e dos Corticosteroides com um número de ocorrência de 18. Os Estrogénios, as Hormonas e as Drogas psiquiátricas apresentam o mesmo número de ocorrência de 16, seguido da Degradação da tetraciclina (Ativo), com um número de ocorrência de 12, o Metabolito da carbamazepina, com um número de ocorrência de 11 e os Estimulantes, anoréxicos, ansiolíticos, laxantes, com um número de ocorrência de 10. De seguida apresentam-se Antimuscarínico/Relaxante muscular e o Metabolito da venlafaxina, com um número de ocorrência de 8, o Anti-hipotensão- estimulante do sistema nervoso central (SNC), com um número de ocorrência de 5, os analgésicos opióides, com um número de ocorrência de 4 e o Antibacteriano/Antifúngico com um número de ocorrência de 3. Em último lugar apresentam-se as classes dos Anti-hipertensivo - nefropatia diabética e insuficiência cardíaca congestiva, o Anti-arrítmico - Bloqueadores de canal Na, o Medicamento anticancerígeno – Próstata, o Anti-hipertensivo - inibidor da ECA, as Drogas psiquiátricas – Analgésicos e as Drogas psiquiátricas – Outros, todas as classes com um número de ocorrência de 2.

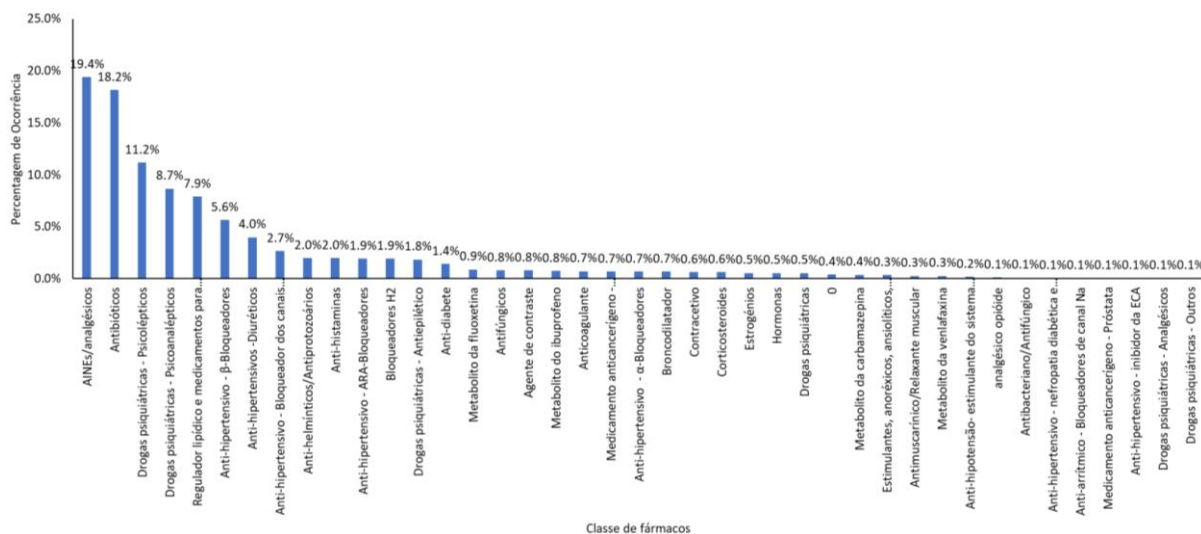


Figura 5- Percentagem de ocorrência da classe dos Fármacos (F) detetados nas ETAR.

Analisando a Figura 5, é possível observar que em primeiro lugar na percentagem de ocorrências encontra-se a classe de AINEs/analgésicos, com um valor de 19.4, seguido dos antibióticos, com uma percentagem de ocorrência de 18.2 %. De seguida encontra-se as classes Drogas psiquiátricas – Psicolépticos e as Drogas psiquiátricas – Psicoanalépticos, com uma percentagem de ocorrência de 11.2 % e 8.7 %, respetivamente. Em quinto lugar encontra-se a classe do Regulador lipídico e medicamentos para baixar o colesterol estatina, com um número de ocorrência de 7.9 %. A classe dos anti-hipertensivos apresenta-se a seguir com os Anti-hipertensivo - β-Bloqueadores, os Anti-hipertensivos -Diuréticos e os Anti-hipertensivo - Bloqueador dos canais de cálcio com uma percentagem de ocorrência de 5.6 %, 4.0 % e 2.7 %, respetivamente. Os Anti-helmínticos/Antiprotozoários e os Anti-histaminas apresentam a mesma percentagem de ocorrência de 2.0 %, seguido do Anti-hipertensivo - ARA-Bloqueadores e os Bloqueadores H₂, com uma percentagem de ocorrência de 1.9 %, e as Drogas psiquiátricas – Antiepilético, com uma percentagem de ocorrência de 1.8 %. Segue-se o Anti diabete, com uma percentagem de ocorrência de 1.4 %, o Metabolito da fluoxetina, com uma percentagem de ocorrência de 0.9 %, os Antifúngicos, os agentes de contraste e o metabolito do ibuprofeno, com uma percentagem de ocorrência de 0.8 %. O anticoagulante, a classe dos Medicamento anticancerígeno - Bloqueador de cancro da mama, o Anti-hipertensivo - α-Bloqueadores e o Broncodilatador apresentam a mesma percentagem de ocorrência de 0.7 %, seguido do Contracetivo e dos Corticosteroides com

uma percentagem de ocorrência de 0.6 %. Os Estrogénios, as Hormonas e as Drogas psiquiátricas apresentam a mesma percentagem de ocorrência de 0.5 %, seguido da Degradação da tetraciclina (Ativo) e o Metabolito da carbamazepina, com uma percentagem de ocorrência de 0.4 %. Os Estimulantes, anoréxicos, ansiolíticos, laxantes, os Antimuscarínico/Relaxante muscular e o Metabolito da venlafaxina, apresentam todos a mesma percentagem de ocorrência de 0.3 %, seguido do Anti-hipotensão- estimulante do sistema nervoso central (SNC), com uma percentagem de ocorrência de 0.2 %. Os analgésicos opióides, os Antibacteriano/Antifúngico, o Anti-hipertensivo - nefropatia diabética e insuficiência cardíaca congestiva, o Anti-arrítmico - Bloqueadores de canal Na, o Medicamento anticancerígeno – Próstata, o Anti-hipertensivo - inibidor da ECA, as Drogas psiquiátricas – Analgésicos e as Drogas psiquiátricas – Outros, apresentam todas a mesma percentagem de ocorrência de 0.1%.

4.3. Presença de F nas águas superficiais portuguesas

Analizado os dados no que diz respeito a número F em águas superficiais portuguesas é possível verificar na Figura 6, o número classes terapêuticas nas águas superficiais, e a Figura 7 que diz respeito ao número de ocorrência de F dividido pelas várias classes nas diferentes águas superficiais analisadas. A Figura 8 apresenta a percentagem de ocorrência das várias classes de F.

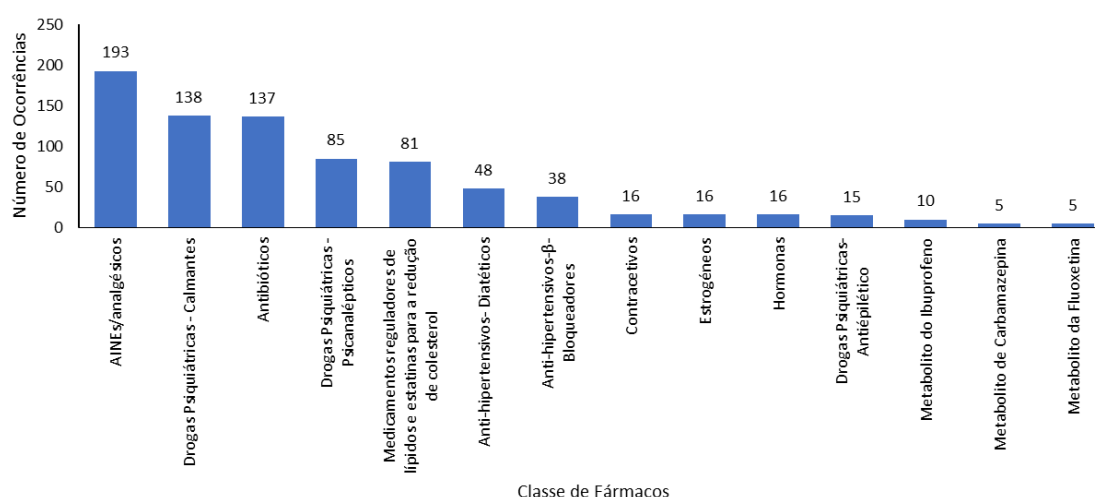


Figura 6- Número de ocorrência de acordo com as classes terapêuticas de Fármacos (F).

Ao analisar a Figura 6 é possível observar que a classe de F que apresenta maior número de ocorrências é a classe de AINEs/ analgésicos, com uma ocorrência de 184. Aparece de seguida as classes de drogas psiquiátricas- calmantes e antibióticos, com um

número de ocorrências de 138 e 137, respetivamente. Em quarto e quinto lugar temos a classe de drogas psiquiátricas-psicanalépticos e medicamentos reguladores de lípidos e estatinas para a redução de colesterol, com um número de ocorrências de 85 e 81, respetivamente. De seguida aparecem os F anti-hipertensivos- dietéticos e os anti-hipertensivos- β -bloqueadores, com um número de ocorrências de 48 e 38, respetivamente. Os contraceptivos, os estrogénios e as hormonas aparecem com um número de ocorrências igual a 16, seguido das drogas psiquiátricas-antiépilético, com uma ocorrência de 15. Em últimos lugares aparecem os F do metabolito de ibuprofeno, com uma ocorrência de 10, e por último aparecem os F de metabolito de carbamazepina e metabolito de fluoxetina, com uma ocorrência igual de 5. As Anti-histaminas, Antibacterianos/Antifungicos e os ARB Beta-bloqueadores. apresentam um número de ocorrências igual a 1.

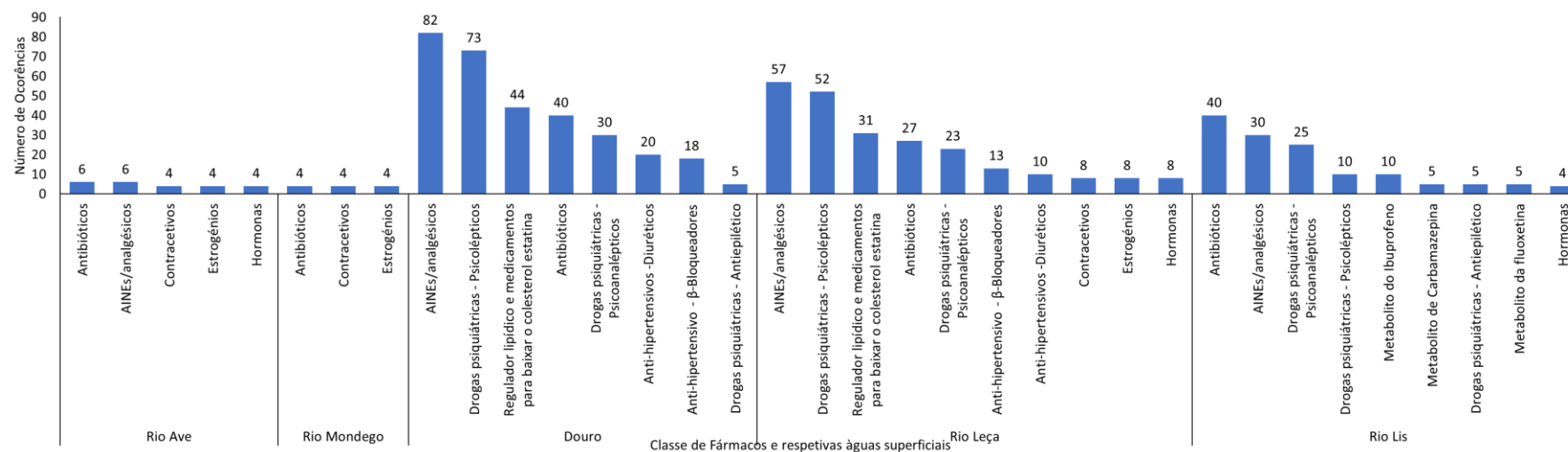


Figura 7- Número de ocorrências de Fármacos (F) de acordo com a classe terapêutica e dos vários rios estudados.

Através da Figura 7, é possível observar que no Rio Ave, a classe com maior número de ocorrências são as classes dos antibióticos e dos AINEs/analgésicos, com uma ocorrência de 6. De seguida segue-se as classes dos contraceptivos, dos estrogénios e das hormonas, com um número de ocorrência de 4.

No rio Mondego, o número de ocorrências é igual nos três tipos de classes que estão presentes, os antibióticos, os contraceptivos e os estrogénios, e apresenta um valor de 4 ocorrências.

No rio Douro, a classe de F que apresentam maior ocorrência são os AINEs/analgésicos, com um valor de 82, seguido das drogas psiquiátricas- psicolépticos com um número de ocorrências de 73. De seguida está o regulador lipídico e medicamentos para baixar o colesterol, estatinas, com um número de ocorrência de 44, seguido dos antibióticos, com um valor de ocorrência de 40. Em quinto lugar estão as drogas psiquiátricas- psicoanalépticos, com um valor de ocorrência de 30, seguido dos Anti-hipertensivos-diuréticos, com um número de ocorrência de 20, e os anti-hipertensivo - β -bloqueadores, com um valor de ocorrência de 18. Em último lugar aparece as Drogas psiquiátricas – Antiepilético, com um número de ocorrência de 5.

No rio Leça, a classe de F que apresenta maior número de ocorrência são os AINEs/analgésicos com um número de ocorrência de 57, seguidos das drogas psiquiátricas- psicolépticos, com um número de ocorrência de 52. Estas classes são seguidas pelas classes de regulador lipídicos e medicamentos para baixar o colesterol, estatinas e os antibióticos, com um número de ocorrência de 31 e 27, respetivamente. Em quinto lugar aparece a classe de drogas psiquiátricas – psicoanalépticos, com um número de ocorrência de 23. Se seguida estão as classes dos anti-hipertensivo - β -bloqueadores e dos anti-hipertensivos -diuréticos, com um valor de ocorrência de 13 e 10, respetivamente. Com menor número de ocorrências aparecem os contraceptivos, os estrogénios e as hormonas, com um valor de ocorrência de 8.

No rio Lis, as classes de F com maior número de ocorrências são os antibióticos e os AINEs/analgésicos, com os valores de 40 e 30, respetivamente, seguido da classe de drogas psiquiátricas – psicoanalépticos, com um valor de ocorrência de 25. De seguida aparecem as classes de drogas psiquiátricas – psicolépticos e metabolito do ibuprofeno, com um valor de ocorrência de 10. As classes de metabolito de carbamazepina, drogas psiquiátricas – antiepilético e metabolito da fluoxetina apresentam todas o mesmo número de ocorrência de 5 e por último a classe com menor número de ocorrência é as hormonas, com um valor de 4.

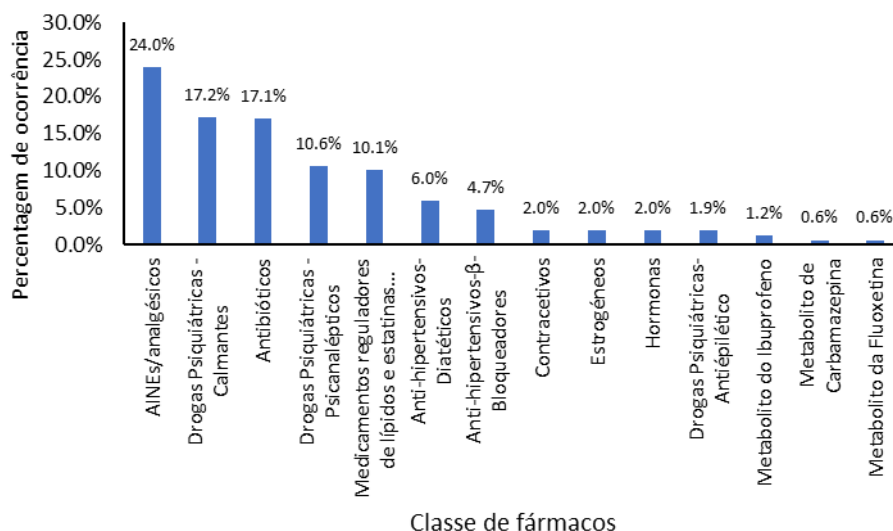


Figura 8- Percentagem de ocorrência da classe dos Fármacos (F) detetados nas águas superficiais.

Ao analisar a Figura 8, é possível observar a classe de F com maior percentagem de ocorrência é a AINEs/analgésicos, com uma percentagem de 24.0%, seguido das classes de drogas psiquiátricas-calmantes e a classe de antibióticos, com uma percentagem de 17.2 e 17.1 %, respetivamente. Em terceiro e quarto lugar, temos as classes de drogas psiquiátricas- psicanaléticos e a classe de medicamentos reguladores de lípidos e estatinas para a redução de colesterol com uma percentagem de 10.6 e 10.1 respetivamente, seguido das classes de anti-hipertensivos- dietéticos e Anti-hipertensivos-β-Bloqueadores, com uma percentagem de ocorrência de 6,0 % e 4,7 %, respetivamente. As classes de contracetivos, de estrogénios e de hormonas apresentam todas a mesma percentagem de ocorrência de 2.0%, seguido pela classe de drogas psiquiátricas-antiépilético, com uma percentagem de 1.9%. Em penúltimo lugar na percentagem de ocorrência temos a classe de metabolito do ibuprofeno, com uma percentagem de 1.2 %, e por último temos as classes de metabolito da carbamazepina e do metabolito da fluoxetina com uma percentagem de 0.6% em ambas.

4.4 Cálculo do Valor de Ocorrência (VO) de F nos Efluentes de ETAR e nas águas superficiais portuguesas

A Tabela 12 reporta o cálculo do VO dos F detetados quer nos efluentes das ETAR quer nas águas superficiais com base nos dados disponíveis até à data.

Dos 136 F detetados nos efluentes das ETAR, 23 apresentam VO Médio e 113 VO Baixo. Nenhum dos F mostrou um valor de ocorrência Alto ou Muito Alto, devido principalmente ao baixo número de dados por local analisado, ou seja, nem em todos os efluentes das ETAR monitorizados foram analisados todos os F e nem em todas as campanhas de monitorização, sendo que o número mediano de dados por fármaco é igual a 2, com picos de 12 para a ciprofloxacina fluoxetina 11 e 10 para sulfamethoxazole e carbamazepina, de 2, com valor máximo de 1.66 apenas para 1 fármaco (diltiazem).

No que diz respeito à presença dos F nas águas superficiais analisadas, dos 56 F detetados, 6 apresentam VO Muito Alto (carbamazepina, citalopram, clarithromycin, ibuprofeno, trimethoprim, venlafaxine), 12 Alto (azitromicina, benzafibrate, ciprofloxacina, diclofenac, enrofloxacin, fluoxetina, ketoprofeno, paroxetina, propranolol e sulfametoxazole), 30 Médio, e 10 Baixo.

Tabela 11- Cálculo dos Valores de Ocorrência dos Fármacos (F) nos efluentes das ETAR e nas águas superficiais.

Fármaco	Efluente de ETAR					Água superficial				
	Número	Sítio	Ano	Total	VO	Número	Sítio	Ano	Total	VO
10,11-di-hidro-10,11-epoxycarbamazepina						56%	25%	100%	13.9%	Médio
17-alfa-etinilestradiol						100%	75%	50%	37.5%	Médio
17-beta-estradiol						100%	75%	50%	37.5%	Médio
(+)-Efedrina	100%	15%	50%	7.3%	Baixo					
4-epitetraciclina	100%	5%	50%	2.4%	Baixo					
Paracetamol	100%	29%	58%	17.1%	Médio	11%	25%	50%	1.4%	Baixo
alfuzosina	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
alprazolam	100%	24%	50%	12.2%	Médio	100%	50%	50%	25.0%	Médio
amitriptilina	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
amoxicilina	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
Ampicilina	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
atenolol	100%	20%	50%	9.8%	Baixo	44%	100%	100%	44.4%	Médio
atorvastatina	100%	39%	56%	22.0%	Médio	44%	100%	100%	44.4%	Médio
azelastina	100%	29%	50%	14.6%	Médio					
azitromicina	100%	29%	58%	17.1%	Médio	100%	100%	65%	64.7%	Alto
benzilpenicilina	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
bezafibrato	100%	15%	50%	7.3%	Baixo	100%	100%	54%	53.8%	Alto
Biperiden	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
bisoprolol	100%	10%	50%	4.9%	Baixo	100%	50%	50%	25.0%	Médio
bromazepam	100%	10%	50%	4.9%	Baixo	100%	50%	50%	25.0%	Médio
bromocriptina	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
buprenorfina	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
bupropiom	100%	24%	50%	12.2%	Médio					
Carbamazepina	100%	49%	55%	26.8%	Médio	100%	100%	93%	93.3%	Muito Alto

Tabela 12-cont.

Efluente de ETAR					Água superficial					
Fármaco	Número	Sítio	Ano	Total	VO	Número	Sítio	Ano	Total	VO
cetirizina	100%	10%	50%	4.9%	Baixo	11%	25%	50%	1.4%	Baixo
clorpromazina	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
clorprotixeno	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
cilazapril	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
ciprofloxacina	100%	49%	54%	26.4%	Médio	100%	100%	64%	64.3%	Alto
citalopram	100%	39%	56%	22.0%	Médio	100%	100%	100%	100.0%	Muito Alto
claritromicina	100%	29%	58%	17.1%	Médio	100%	100%	100%	100.0%	Muito Alto
clemastina	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
clindamicina	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
clomipramina	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
clonazepam	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
clotrimazol	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
codeína	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
ciproheptadina	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
d,l-Norepedrina	50%	5%	100%	2.4%	Baixo					
desmetilcitalopram	50%	5%	100%	2.4%	Baixo					
Desmetilvenlafaxina	100%	15%	50%	7.3%	Baixo					
ácido diatrizóico	50%	5%	50%	1.2%	Baixo					
Diazepam	100%	20%	50%	9.8%	Baixo	100%	75%	63%	46.9%	Médio
diclofenaco	100%	39%	56%	22.0%	Médio	100%	100%	64%	63.6%	Alto
diclocloverina	100%	10%	50%	4.9%	Baixo	11%	25%	100%	2.8%	Baixo
Diltiazem	100%	15%	67%	9.8%	Baixo					
difenidramina	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
doxiciclina	100%	15%	50%	7.3%	Baixo					
duloxetina	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
enrofloxacina	100%	10%	50%	4.9%	Baixo	78%	100%	93%	72.2%	Alto

Tabela 12-cont.

Fármaco	Efluente de ETAR			Água superficial						
	Número	Sítio	Ano	Total	VO	Número	Sítio	Ano	Total	VO
Etonogestrel	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
Estrona						100%	75%	50%	37.5%	Médio
fenbendazol	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
ácido fenofibríco					Baixo	22%	25%	75%	4.2%	Baixo
fenofibrato	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
fentanil	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
fexofenadina	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
flecainida	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
florfenicol	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
fluconazol	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
flumequina	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
fluoxetina	100%	44%	55%	23.9%	Médio	100%	100%	57%	57.4%	Alto
flupentixol	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
flufenazina	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
flutamida	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
furosemida	100%	10%	50%	4.9%	Baixo	100%	50%	50%	25.0%	Médio
gemfibrozil	100%	39%	56%	22.0%	Médio	100%	75%	50%	37.5%	Médio
glibenclamida	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
glimepirida	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
haloperidol	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
hidroclorotiazida	50%	5%	50%	1.2%	Baixo	100%	75%	50%	37.5%	Médio
hidroxiibuprofeno	100%	15%	50%	7.3%	Baixo	56%	25%	100%	13.9%	Médio
hidroxizina	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
ibuprofeno	100%	34%	63%	21.3%	Médio	100%	100%	81%	81.1%	Muito Alto
Indapamida	100%	10%	50%	4.9%	Baixo	22%	25%	50%	2.8%	Baixo

Tabela 12-cont.

Fármaco	Efluente de ETAR			Água superficial			Ano	Total	VO
	Número	Sítio	Ano	Total	VO	Número	Sítio		
iopromida	50%	5%	50%	1.2%	Baixo				
cetoprofeno	100%	39%	56%	22.0%	Médio	100%	100%	58%	58.1% Alto
levamisol	100%	10%	50%	4.9%	Baixo				
lincomicina	100%	10%	50%	4.9%	Baixo				
loperamida	100%	10%	50%	4.9%	Baixo				
Lorazepam	100%	15%	50%	7.3%	Baixo	100%	75%	50%	37.5% Médio
losartana						11%	25%	50%	1.4% Baixo
maprotilina	100%	10%	50%	4.9%	Baixo				
meclozina	100%	10%	50%	4.9%	Baixo				
Memantina	100%	10%	50%	4.9%	Baixo				
metoprolol	50%	10%	50%	2.4%	Baixo	33%	75%	50%	12.5% Médio
metronidazol	50%	10%	50%	2.4%	Baixo				
Mianserina	100%	10%	50%	4.9%	Baixo				
miconazol	100%	10%	50%	4.9%	Baixo				
minociclina	100%	5%	50%	2.4%	Baixo				
naproxeno	100%	39%	56%	22.0%	Médio	100%	75%	59%	44.0% Médio
nefazodona	100%	10%	50%	4.9%	Baixo				
Nimesulida	100%	10%	50%	4.9%	Baixo	22%	25%	50%	2.8% Baixo
norfluoxetina					Baixo	56%	25%	100%	13.9% Médio
norfloxacina	50%	5%	50%	1.2%	Baixo	11%	25%	50%	1.4% Baixo
O-Desmetilvenlafaxina	50%	5%	100%	2.4%	Baixo				Baixo
ofloxacina	100%	29%	58%	17.1%	Médio	44%	100%	50%	22.2% Médio
orfenadrina	100%	10%	50%	4.9%	Baixo				
Oxazepam	100%	10%	50%	4.9%	Baixo				
oxitetraciclina	100%	10%	50%	4.9%	Baixo				

Tabela 12-cont.

Fármaco	Efluente de ETAR			Água superficial						
	Número	Sítio	Ano	Total	VO	Número	Sítio	Ano	Total	VO
fenoximetilpenicilina	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
Pizotifen	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
pravastatina	100%	15%	50%	7.3%	Baixo					
prometazina	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
propranolol	50%	5%	100%	2.4%	Baixo	78%	100%	71%	55.6%	Alto
ranitidina	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
repaglinida	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
risperidona	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
rosuvastatina	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
Sarafloxacin						11%	25%	50%	1.4%	Baixo
ácido salicílico	100%	20%	63%	12.2%	Médio	56%	25%	100%	13.9%	Médio
sertralina	100%	24%	50%	12.2%	Médio	67%	50%	92%	30.6%	Médio
sinvastatina	50%	5%	50%	1.2%	Baixo	100%	50%	50%	25.0%	Médio
sulfadiazina	100%	5%	50%	2.4%	Baixo	67%	50%	92%	30.6%	Médio
sulfadoxina	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
sulfametazina	50%	5%	50%	1.2%	Baixo	67%	50%	92%	30.6%	Médio
sulfametoxazol	100%	39%	55%	21.5%	Médio	100%	75%	86%	64.8%	Alto
sulfapiridina	100%	20%	50%	9.8%	Baixo	67%	75%	92%	45.8%	Médio
Sulfatozol						11%	25%	50%	1.4%	Baixo
tamoxifeno	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
Telmisartan	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
terbutalina	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
tetraciclina	100%	5%	50%	2.4%	Baixo					
tilmicosina	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
Topiramato	100%	15%	50%	7.3%	Baixo					

Tabela 12-cont.

Efluente de ETAR					Água superficial					
Fármaco	Número	Sítio	Ano	Total	VO	Número	Sítio	Ano	Total	VO
Trihexifenidil	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
Trimetoprim	100%	39%	56%	22.0%	Médio	100%	100%	75%	75.0%	Muito Alto
Tilosina	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
Venlafaxina	100%	39%	56%	22.0%	Médio	100%	100%	75%	75.0%	Muito Alto
Verapamil	100%	10%	50%	4.9%	Baixo					
zolpidem	100%	20%	50%	9.8%	Baixo	100%	50%	50.00%	25.00%	Médio

4.5 Análise do Risco Ambiental

Neste subcapítulo vão ser apresentados os resultados das concentrações em cada rio estudado, juntamente com a análise dos impactos ambientais dos F nas águas superficiais através da metodologia do quociente de risco (RQ) e através do método UseTox.

4.5.1 Rio Douro

Nas Figuras 9-11 seguintes apresentam-se graficamente as concentrações de F e o respetivo desvio padrão, os valores de RQ e os respetivos desvios padrão e os valores de ecotoxicidade através do método USEtox para o rio Douro.

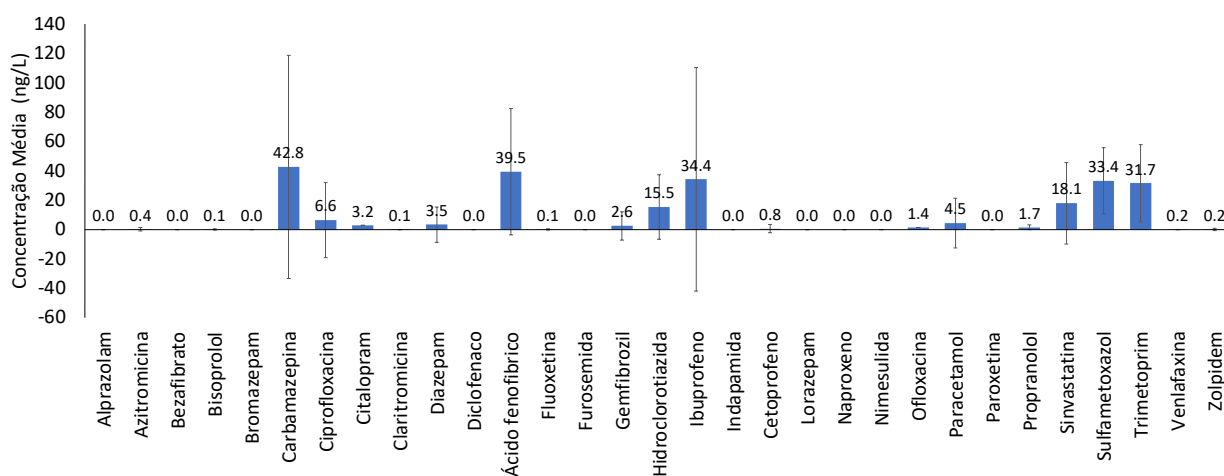


Figura 9- Concentrações médias dos Fármacos (F) detetadas no Rio Douro e os respetivos desvios padrão (barras verticais).

Através da Figura 9, é possível observar que para o rio Douro os F com maior concentração são a carbamazepina, com uma concentração de 42.8 ± 75.9 ng/L, o ácido fenofibrico, com uma concentração de 39.5 ± 43.1 ng/L, a hidroclorotiazina, com uma concentração de 15.5 ± 21.9 ng/L, o ibuprofeno, com uma concentração de 34.3 ± 76.1 , a sinvastatina, com uma concentração de 18.1 ± 27.8 , o sulfametoxazol, com uma concentração de 33.4 ± 22.5 e o trimetoprim, com uma concentração de 31.7 ± 26.3 ng/L.

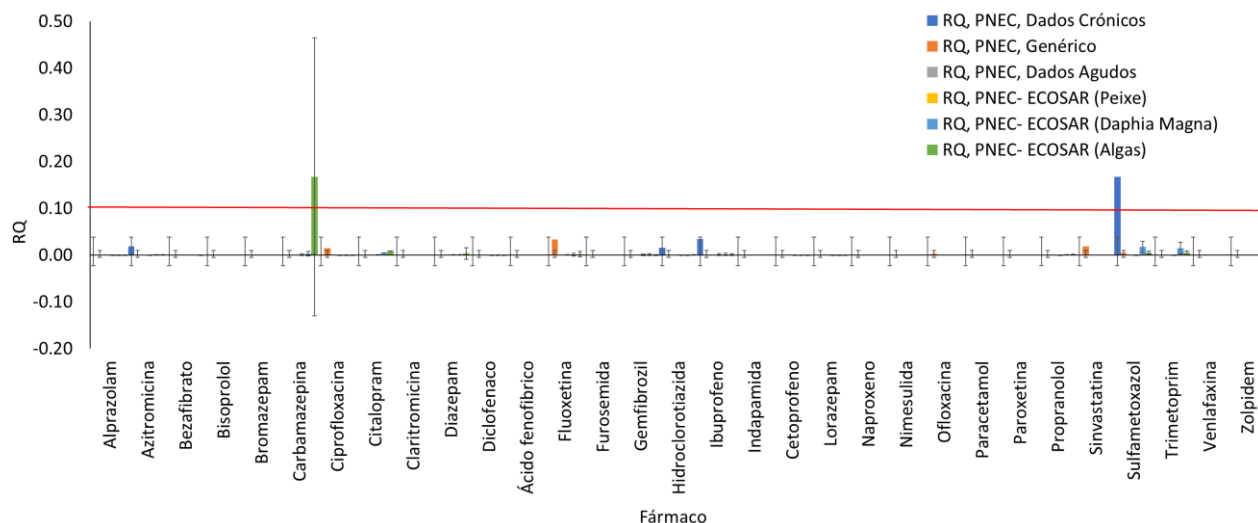


Figura 10- RQ para os Fármacos (F) detetados no rio Douro. A linha vermelha representa o limite inferior do risco ambiental médio ($RQ = 0.1$).

Ao observar a Figura 10 é possível observar que no rio Douro não existem F que apresentem risco alto ($RQ > 1$), independentemente do PNEC, usado como referência. Os F que apresentam risco médio são a carbamazepina, calculado a partir do PNEC para as algas, e o sulfametoxazol, calculado a partir do PNEC da Ecotoxicidade Crónica; os restantes F apresentam risco baixo.

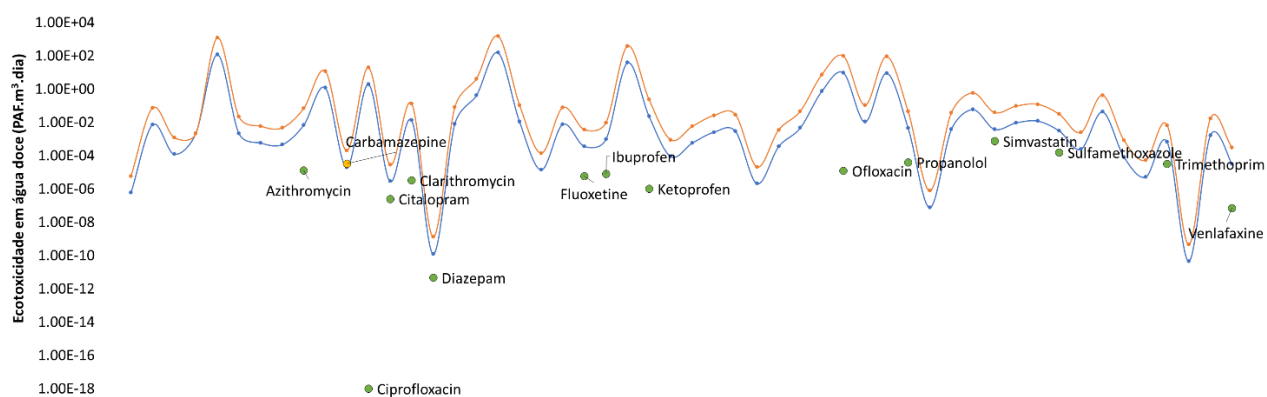


Figura 11- Ecotoxicidade para a água doce ($PAF.m^3.dia$) dos Fármacos (F) do rio Douro calculada através do método USETox. Círculos verdes e laranja representam a ecotoxicidade baixa e média, respetivamente. As linhas representam os valores correspondentes ao risco ambiental alto (vermelha) e médio (azul) para os respetivos F.

Ao observar a Figura 11 é possível verificar que não existe nenhum fármaco que apresenta um risco alto. O único fármaco que apresenta um risco médio é a carbamazepina, os restantes F apresentam risco baixo,

Comparando as duas metodologias é possível observar que ambos os métodos não apresentam F com risco ambiental alto e que a carbamazepina apresenta um risco médio em ambos os métodos. A diferença entre eles é que na metodologia de RQ o sulfametoxazol também apresenta risco médio, e no método USETox apresenta risco baixo.

4.5.2 Rio Antuã

Nas Figuras 12-14 estão representadas as concentrações de F, os valores de ocorrência e os valores de ecotoxicidade obtidos através do método USEtox para o rio Antuã.

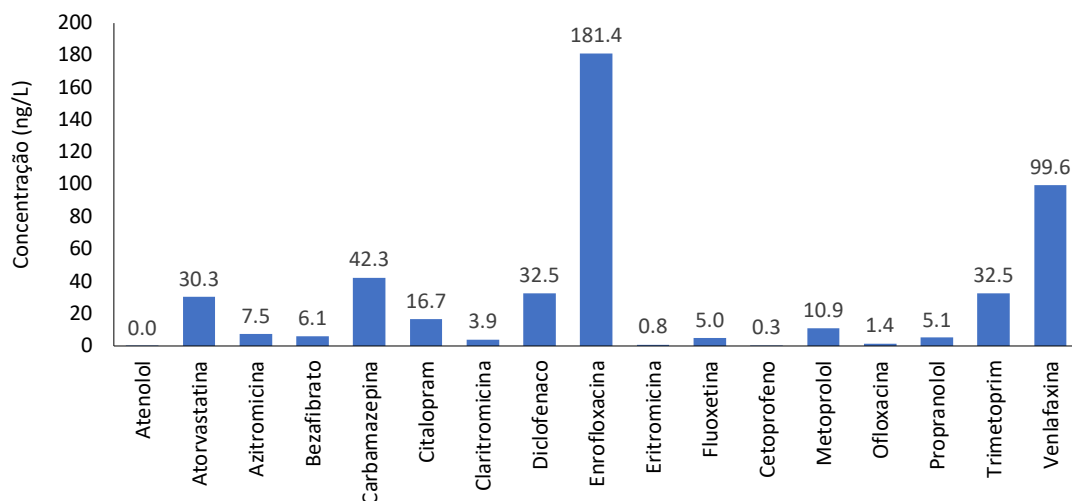


Figura 12- Concentrações médias dos Fármacos (F) detetadas no Rio Antuã.

Observando a Figura 12 os F com maior concentração são a atorvastatina, com uma concentração de 30.3 ng/L a carbamazepina, com uma concentração de 42.3 ng/L, o diclofenaco, com uma concentração de 32.5 ng/L, a enrofloxacina, com uma concentração de 181.4 ng/L, o trimetoprim, com uma concentração de 32.5 ng/L e a venlafaxina, com uma concentração de 99.6 ng/L.

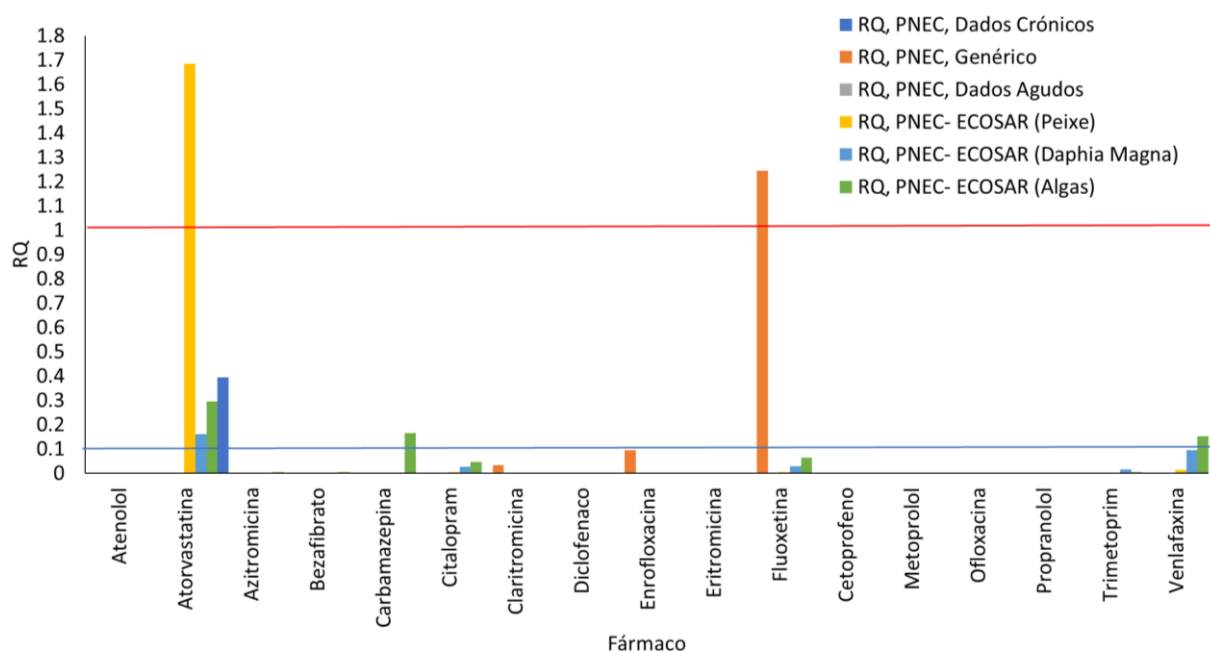


Figura 13- RQ para os Fármacos (F) detetados no rio Antuã. A linha vermelha representa o limite inferior do Risco ambiental Alto (RQ=1), a linha azul o limite inferior do risco ambiental médio (RQ= 0.1).

Analisando a Figura 13 é possível observar que a atorvastatina e a fluoxetina apresentam um risco alto para o RQ calculado a partir do PNEC para peixes e a partir do PNEC genérico, respetivamente. O fármaco atorvastatina apresenta também um risco médio para o RQ calculado a partir do PNEC para os níveis tróficos da Daphnia Magna e das Algas. A azitromicina apresenta um risco médio para um RQ calculado a partir do PNEC dos dados de ecotoxicidade crónica. A carbamazepina apresenta um risco médio para um RQ calculado a partir do PNEC para Algas. A enrofloxacin apresenta um risco médio para um RQ calculado a partir do PNEC genérico. A venlafaxina apresenta um risco médio para um RQ calculado a partir do PNEC para as algas.

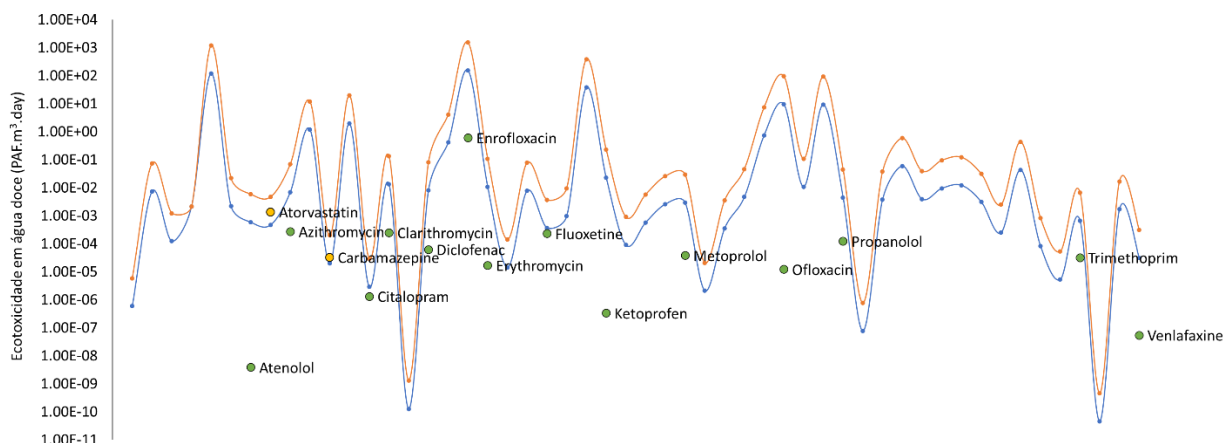


Figura 14- Ecotoxicidade para a água doce (PAF.m³.dia) dos Fármacos (F) do rio Antuã calculada através do método USEtox. Círculos verdes e laranja representam a ecotoxicidade baixa e média, respetivamente. As linhas representam os valores correspondentes ao risco ambiental alto (vermelha) e médio (azul) para os respetivos F.

Analisando a Figura 14 é possível observar que quando o modelo USEtox é usado, os únicos F que apresentam um risco médio são a atorvastatina e a carbamazepina. Não existem F que apresentam valores de risco alto, e os restantes apresentam risco baixo.

Comparando os dois métodos a única similaridade é que a carbamazepina e a atorvastatina mostram risco médio em ambas as metodologias. No método do RQ os F atorvastatina e a fluoxetina apresentam um risco alto para o RQ calculado a partir do PNEC de peixes e a partir do PNEC genérico, respetivamente, e no método USEtox apresentam risco médio e baixo, respetivamente. No método RQ a azitrimicina apresenta um risco médio para um RQ calculado a partir do PNEC obtido a partir de dados de ecotoxicidade crónica, a enrofloxacin apresenta um risco médio para um RQ calculado a partir do PNEC genérico e a venlafaxina apresenta um risco médio para um RQ calculado a partir do PNEC para algas, onde no método USEtox estes F apresentam risco baixo.

No método USEtox duma forma geral a ecotoxicidade de água doce tende a ser menor do que as calculadas através do método tradicional de RQ, com apenas atorvastatina e carbamazepina a apresentar valores comparáveis ao risco médio.

4.5.3 Rio Ave

Nas figuras 15-17 estão representadas as concentrações de F e o respetivo desvio padrão, os valores de RQ e os respetivos desvios padrão e os valores de ecotoxicidade através do método USETox para o rio Ave.

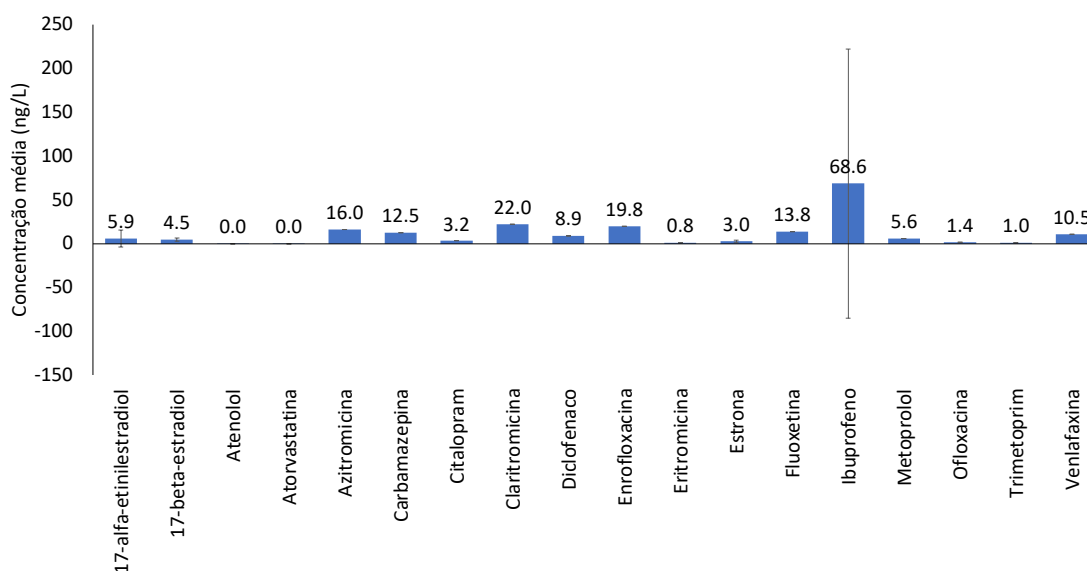


Figura 15- Concentrações médias dos Fármacos (F) detetados no Rio Ave e os respetivos desvios padrões.

Observando a Figura 15 é possível verificar que no rio Ave os F com maior concentração são o ibuprofeno, com uma concentração de 68.6 ± 153.4 ng/L, a claritromicina com uma concentração de 22.0 ng/L, a enrofloxacina, com uma concentração de 19.8 ng/L, a azitromicina, com uma concentração de 16.0 ng/L, a fluoxetina, com uma concentração de 13.8 ng/L, a carbamazepina, com uma concentração de 12.5 ng/L, a venlafaxina, com uma concentração de 10.5 ng/L e o diclofenac, com uma concentração de 8.9 ng/L.

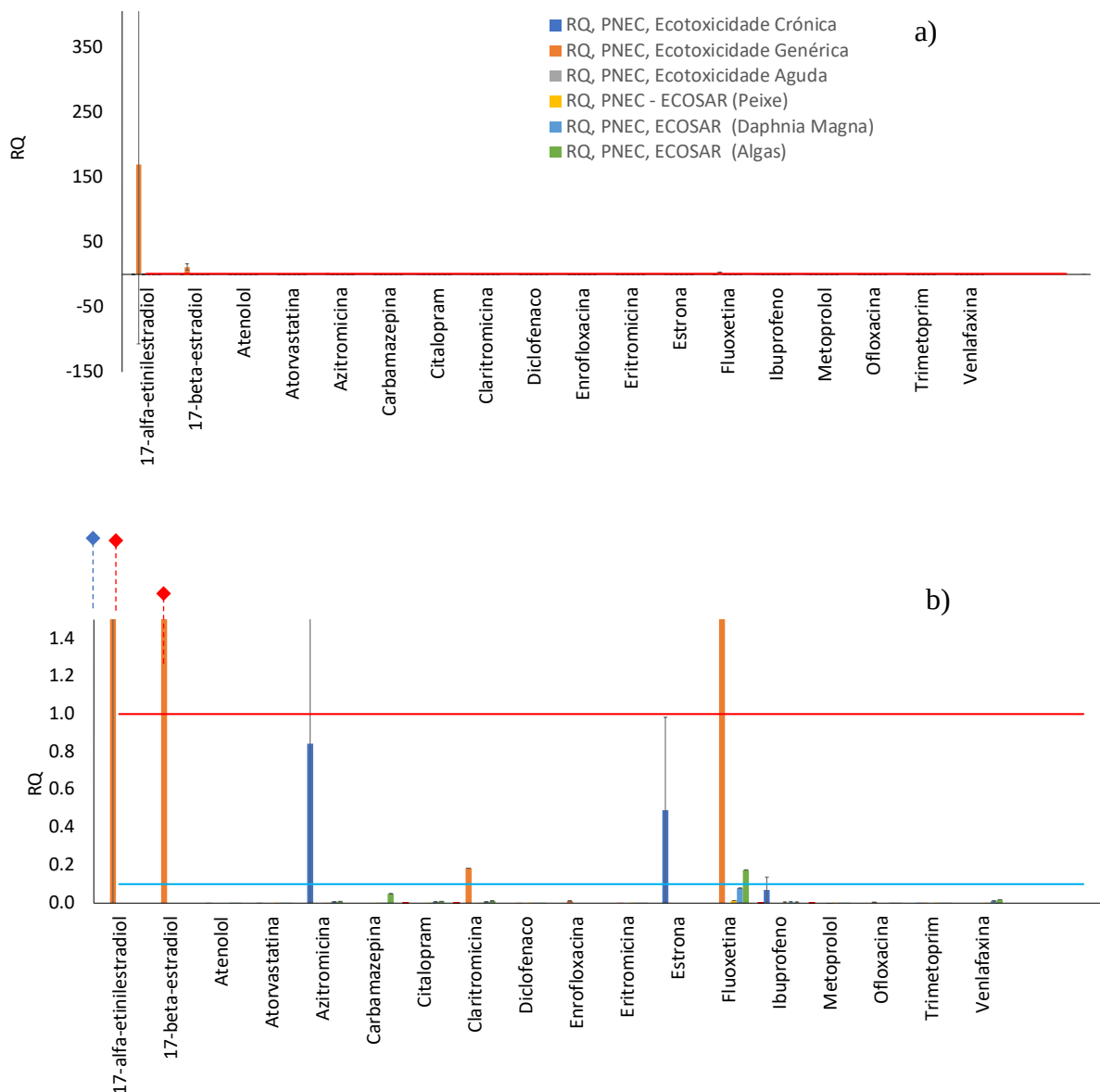


Figura 16- RQ para os Fármacos (F) detetados no rio Ave: a) Escala eixo RQ completa, b) Visão aproximada para os F com RQ < 1.4. A linha vermelha representa o limite inferior do Risco ambiental Alto (RQ=1), a linha azul o limite inferior do risco ambiental médio (RQ= 0.1).

Analisando a Figura 16 a-b é possível observar que os F 17-alfa-etinilestradiol, o 17-beta-estradiol e a fluoxetina apresentam um risco ambiental alto para um RQ calculado a partir do PNEC genérico. A azitromicina apresenta um risco médio, mas com o valor do desvio padrão, passa de ter um risco alto para um RQ calculado através do PNEC dos dados crónicos. Algo similar acontece com o ibuprofeno que apresenta um risco baixo para um RQ calculado com o PNEC dos dados crónicos, mas com o desvio padrão, passa de risco baixo para risco médio. O fármaco claritromicina, o fármaco estrona e o fármaco

fluoxetina apresentam um risco médio para um RQ calculado a partir do PNEC genérico, dos dados crónicos e das algas, respetivamente.

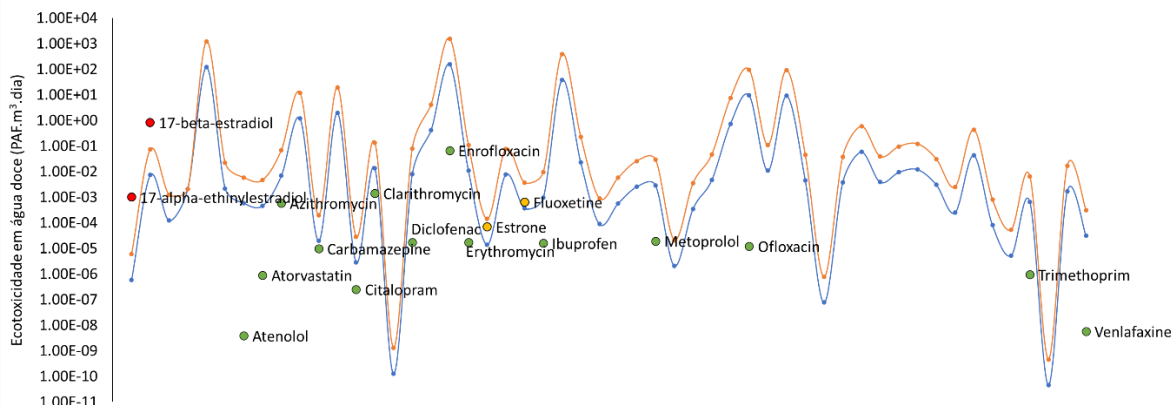


Figura 17- Ecotoxicidade para a água doce (PAF.m³.dia) dos Fármacos (F) do rio Ave calculada através do método USETox. Círculos verdes e laranja representam a ecotoxicidade baixa e média, respetivamente. As linhas representam os valores correspondentes ao risco ambiental alto (vermelha) e médio (azul) para os respetivos F.

Analisando a Figura 17 é possível observar que para o método USEtox o fármaco 17-alfa-etinilestradiol e o fármaco 17-beta-estradiol apresentam risco alto. Os F estrona e fluoxetina apresentam risco médio e os restantes apresentam risco baixo.

Analisando ambos os métodos, os F 17-alfa-etinilestradiol e 17-beta-estradiol apresentam em ambos os métodos risco alto, mas no método do RQ o fármaco fluoxetina apresenta também um risco elevado, quando o RQ é calculado a partir do PNEC genérico. Outra semelhança entre os dois métodos é o facto do fármaco fluoxetina e estrona apresentarem, em ambos, risco médio. As maiores diferenças nos dois métodos são no fármaco ibuprofeno que, no método do RQ apresenta um risco médio quando considerado o desvio padrão, e no método USEtox apresenta risco baixo, e o fármaco carbamazepina que, no método do RQ apresenta risco médio quando o RQ é calculado através do PNEC crónico, e no método USETox apresenta um risco baixo.

4.5.4 Rio Leça

Nas Figuras 18-20 estão representadas as concentrações de F e o respetivo desvio padrão, os valores de RQ e os respetivos desvios padrão e os valores de ecotoxicidade através do método USEtox para o rio Leça.

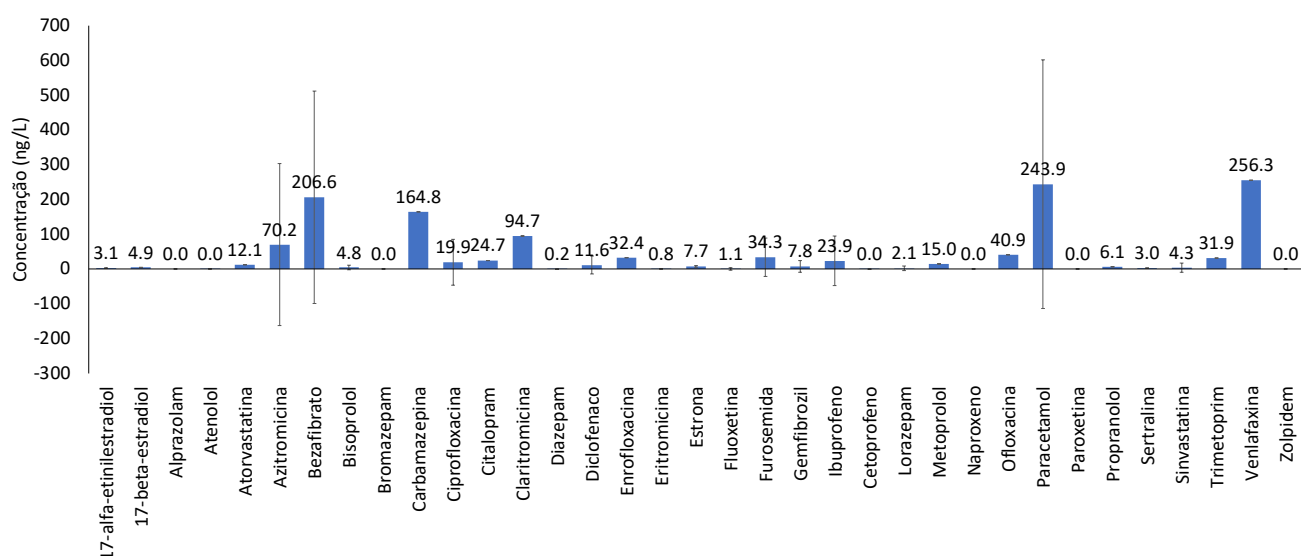
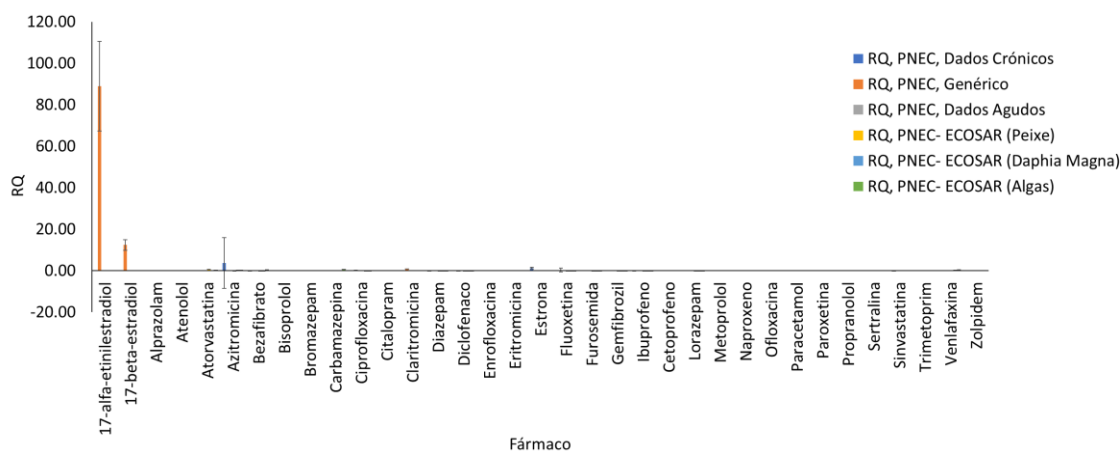


Figura 18- Concentrações médias dos Fármacos (F) detetados no Rio Leça e os respetivos desvios padrão.

Observando a Figura 18 é possível verificar que no rio Leça os F com maior concentração são a Venlafaxina, com uma concentração de 256.3 ng/L, o paracetamol, com uma concentração de 243.9±357.5 ng/L, o benzafibrato, com uma concentração de 206.6±305.8 ng/L, a carbamazepina com uma concentração de 164.8 ng/L, a claritromicina, com uma concentração de 94.7 ng/L, e a azitromicina, com uma concentração de 70.2 ± 232.9 ng/L.

a)



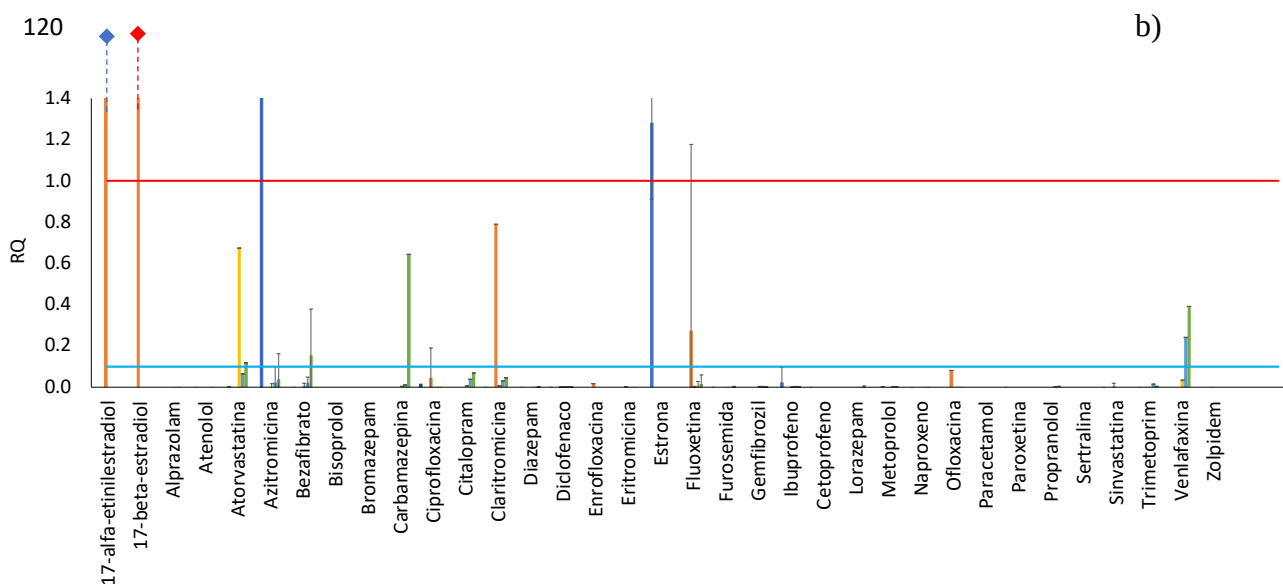


Figura 19- RQ para os Fármacos (F) detetados no rio Leça: a) Escala eixo RQ completa, b) Visão aproximada para os F com RQ < 1.4. A linha vermelha representa o limite inferior do Risco ambiental Alto (RQ=1), a linha azul o limite inferior do risco ambiental médio (RQ= 0.1).

Analisando a Figura 19 é possível observar que os F 17-alfa-etinilestradiol, o 17-beta-estradiol apresentam um risco ambiental alto para um RQ calculado a partir do PNEC genérico e os F azitromicina e estrona apresentam também um risco alto para um RQ calculado a partir do PNEC dos dados crónicos. O fármaco fluoxetina apresenta um valor de risco medio, mas quando o desvio padrão é considerado este passa de risco medio para risco alto para um RQ calculado a partir do PNEC genérico. A atorvastatina apresenta risco médio para um RQ calculado a partir do PNEC dos peixes e das algas, a carbamazepina apresenta risco medio para um RQ calculado a partir do PNEC das algas, a claritromicina apresenta um risco medio para um RQ calculado a partir do PNEC genérico, e a venlafaxina apresenta um risco médio para um RQ calculado a partir do PNEC para a *Daphia Magna* e para as algas. A ciprofloxacina apresenta um risco baixo, mas quando se considera o desvio padrão esta passa de risco baixo para risco médio para um RQ calculado a partir do PNEC genérico.

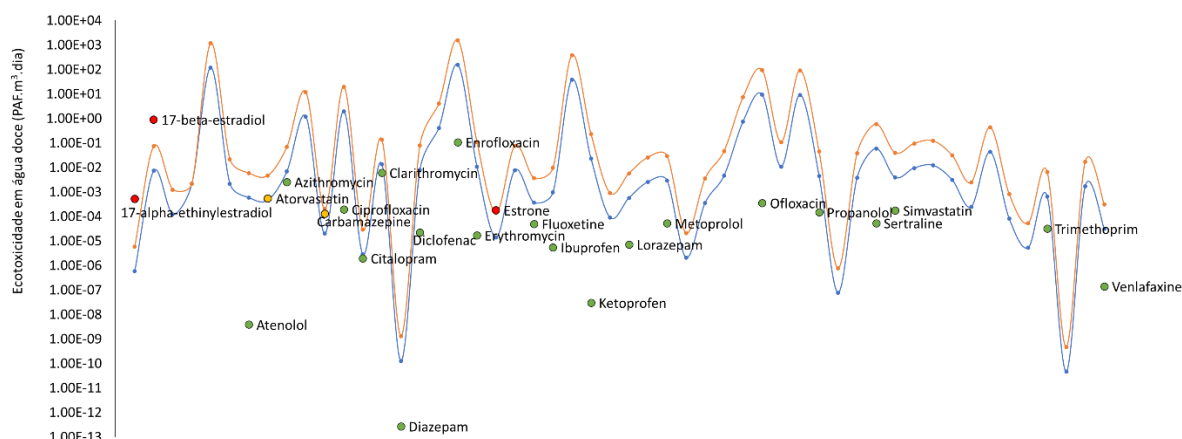


Figura 20- Ecotoxicidade para a água doce (PAF.m³.dia) dos Fármacos (F) do rio Leça calculada através do método USEtox. Círculos verdes e laranja representam a ecotoxicidade baixa e média, respetivamente. As linhas representam os valores correspondentes ao risco ambiental alto (vermelha) e médio (azul) para os respetivos F.

Analisando a Figura 20 é possível observar que para o método USEtox o fármaco 17-alfa-etinilestradiol, o fármaco 17-beta-estradiol e o fármaco estrona apresentam risco alto. Os F atorvastatina e carbamazepina apresentam risco médio e os restantes apresentam risco baixo.

Em ambos os métodos os F 17-alfa-etinilestradiol, o 17-beta-estradiol e a estrona apresentam risco alto, mas no método do RQ a azitromicina também apresenta risco alto e no método USEtox apresenta risco baixo. Outra semelhança é que a atorvastatina e carbamazepina apresentam em ambos os métodos risco médio. Mas no método de RQ a claritromicina apresenta um risco médio para um RQ calculado a partir do PNEC genérico, e a venlafaxina apresenta um risco médio para um RQ calculado a partir do PNEC para a Daphia Magna e para as algas. A ciprofloxacina apresenta um risco baixo, mas quando se considera o desvio padrão esta passa de risco baixo para risco médio para um RQ calculado a partir do PNEC genérico e no método USEtox apresentam risco baixo.

4.5.5 Rio Lis

Nas figuras 21-23 estão representadas as concentrações de F e o respetivo desvio padrão, os valores de RQ e os respetivos desvios padrão e os valores de ecotoxicidade através do método USEtox para o rio Lis.

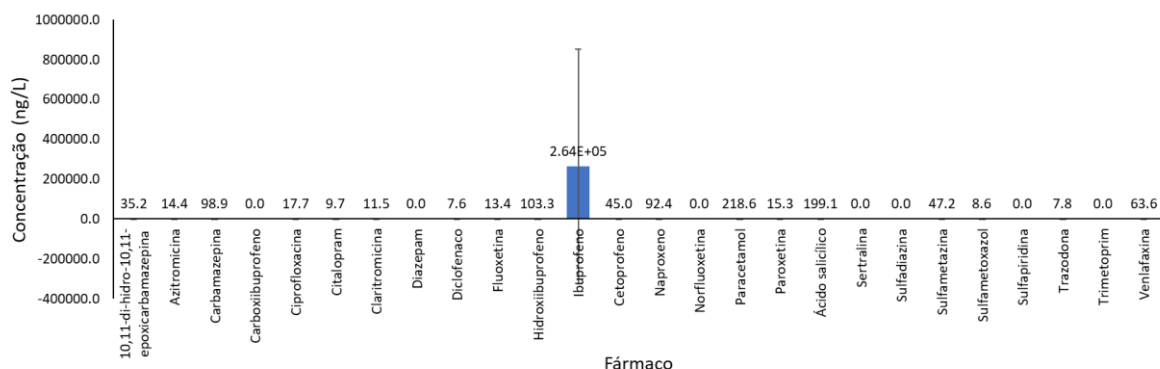
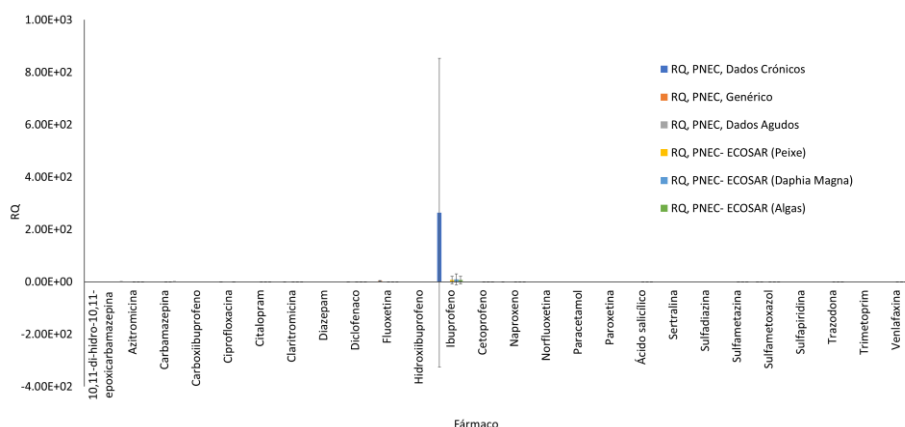
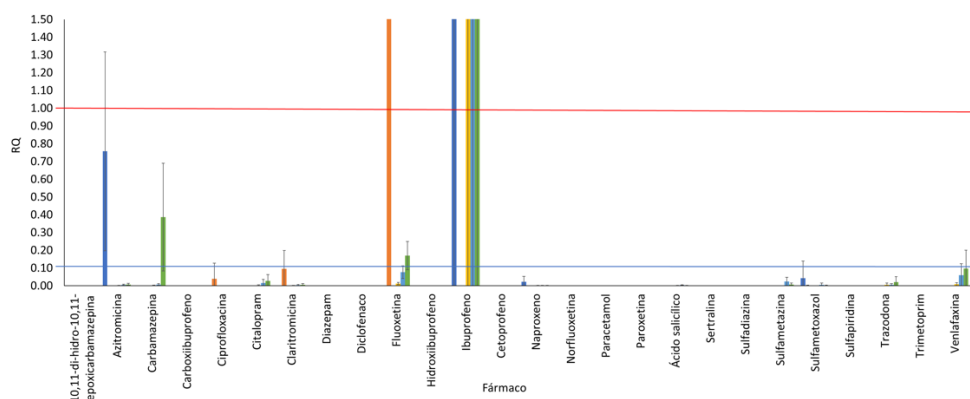


Figura 21- Concentrações dos F no Rio Lis e os respetivos desvios padrões.

Observando a figura 21 é possível verificar que no rio Lis o fármaco com maior concentração é o ibuprofeno, com uma concentração de $2.64 \times 10^5 \pm 5.89 \times 10^5$ ng/L. Seguidamente temos os F paracetamol, com uma concentração de 218.6 ± 205.6 ng/L, o ácido salicílico, com uma concentração de 199.1 ± 74.3 ng/L, o hidroxilbupropeno, com uma concentração de 103.3 ± 132.2 ng/L, a carbamazepina, com uma concentração de 98.9 ± 77.5 ng/L, o naproxeno, com uma concentração 92.4 ± 128.2 ng/L, o e a venlafaxina, com uma concentração 63.6 ± 67.1 ng/L.



a)



b)

Figura 22- RQ para os F detetados no rio Lis: a) Escala eixo RQ completa, b) Visão aproximada para os F com RQ < 1,50. A linha vermelha representa o limite inferior do Risco ambiental Alto (RQ=1), a linha azul o limite inferior do risco ambiental médio (RQ= 0.1).

Analisando a figura 22 é possível observar que os F ibuprofeno apresenta risco elevado para um RQ calculado a partir do PNEC dos dados crónicos, para o peixe, para a daphia magna e para as algas, e o fármaco fluoxetina apresenta risco elevado para um RQ calculado a partir do PNEC genérico. A azitromicina apresenta risco médio, mas quando o desvio padrão é contabilizado passa de risco médio para risco alto para um RQ calculado a partir do PNEC dos dados crónicos. A carbamazepina e a fluoxetina apresentam risco medio para um RQ calculado a partir do PNEC das algas. Os F claritromicina, sulfametoxazol e venlafaxine apresentam risco baixo se o valor de desvio padrao não for considerado, se for, passa de risco baixo para risco médio para um RQ calculado a partir do PNEC genérico, dados crónicos e algas, respetivamente.

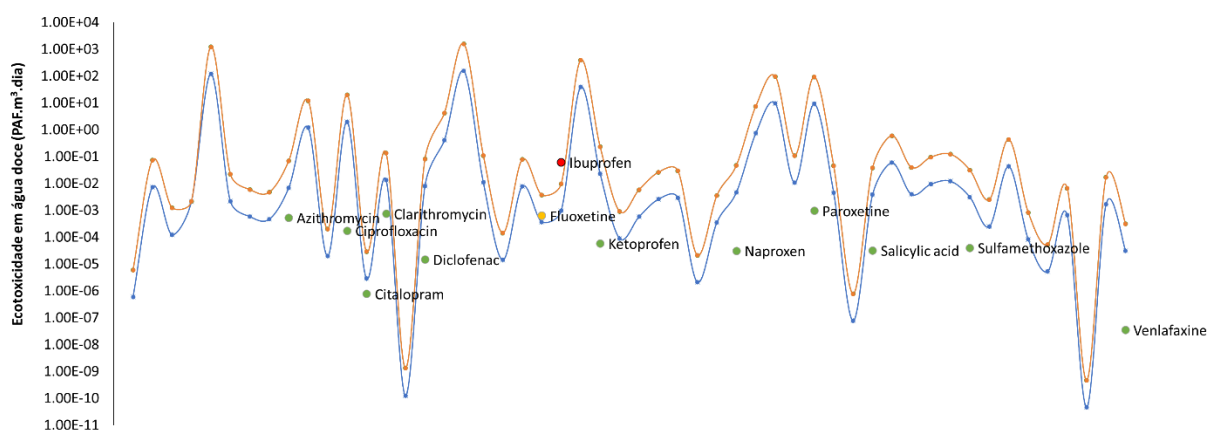


Figura 23- Ecotoxicidade para a água doce (PAF.m³.dia) dos F do rio Lis calculada através do método USEtox. Círculos verdes e laranja representam a ecotoxicidade baixa e média, respetivamente. As linhas representam os valores correspondentes ao risco ambiental alto (vermelha) e médio (azul) para os respetivos F.

Analisando a figura 23 é possível observar que para o método USEtox o fármaco ibuprofeno apresenta risco alto e o fármaco fluoxetina apresenta risco médio. Os restantes apresentam risco baixo.

Analisando ambos os métodos, a única similaridade é que o fármaco ibuprofeno apresenta risco alto em ambos. O fármaco fluoxetina apresenta risco médio em ambos os métodos, mas no método RQ apenas para um RQ calculado a partir de um PNEC para as algas porque se considerarmos o PNEC genérico, esta apresenta risco alto.

4.5.6 Rio Minho

Nas figuras 24-26 estão representadas as concentrações de F e o respetivo desvio padrão, os valores de RQ e os valores de ecotoxicidade através do método USEtox para o rio Minho.

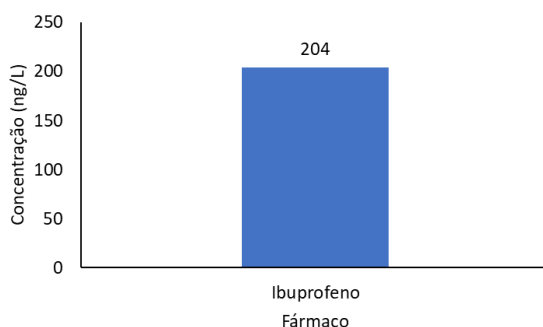


Figura 24- Concentrações dos Fármacos (F) no Rio Minho.

Observando a figura 24 é possível observar que no rio Minho o ibuprofeno é o único fármaco detetado e que apresenta uma concentração de 204 ng/L.

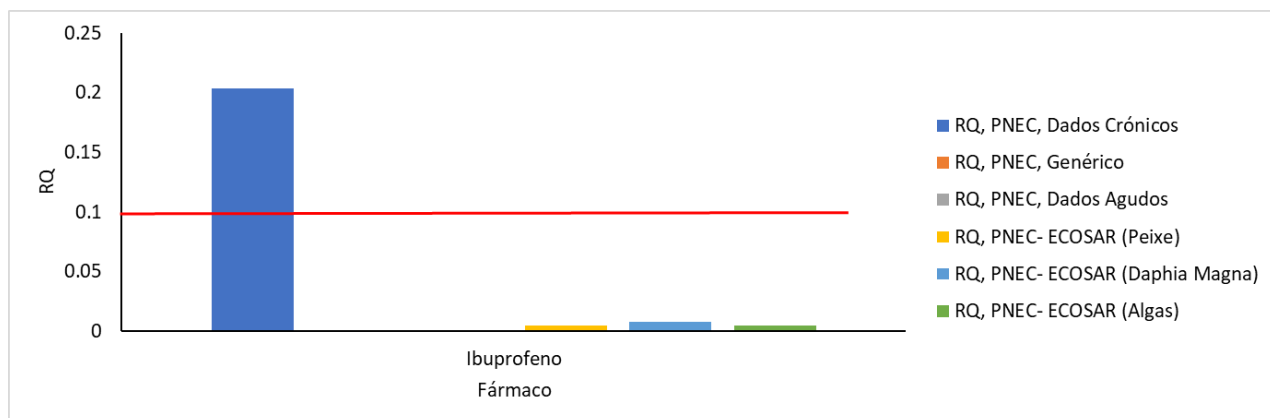


Figura 25- RQ para os Fármacos (F) detetados no rio Minho. A linha vermelha representa o limite inferior do risco ambiental médio ($RQ = 0.1$).

Analisando a Figura 25 é possível observar que o ibuprofeno apenas apresenta risco médio para um RQ calculado partir do PNEC dos dados crónicos.

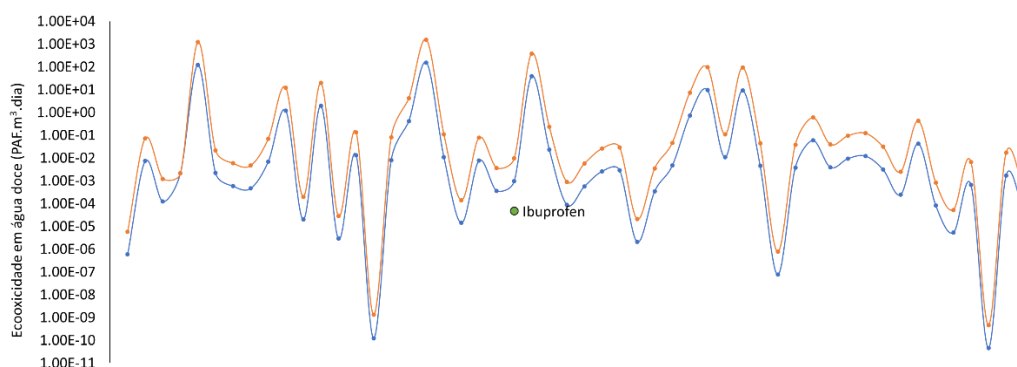


Figura 26- Ecotoxicidade para a água doce (PAF.m³.dia) dos Fármacos (F) do rio Minho calculada através do método USEtox. Círculos verdes representam a ecotoxicidade baixa. As linhas representam os valores correspondentes ao risco ambiental alto (vermelha) e médio (azul) para os respetivos F.

Analisando a Figura 26 é possível observar que para o método USEtox o fármaco ibuprofeno apresenta risco baixo.

Analisando ambos os métodos, a grande diferença é que o ibuprofeno no método RQ apresenta um risco médio para um RQ calculado a partir do PNEC dos dados crónicos. Usando os outros PNEC, o ibuprofeno apresenta risco baixo, o que é consistente com o método USEtox.

4.5.7 Rio Mondego

Nas Figuras 27-29 estão apresentadas as concentrações de F e o respetivo desvio padrão, os valores de RQ e os respetivos desvios padrão e os valores de ecotoxicidade através do método USETox para o rio Mondego.

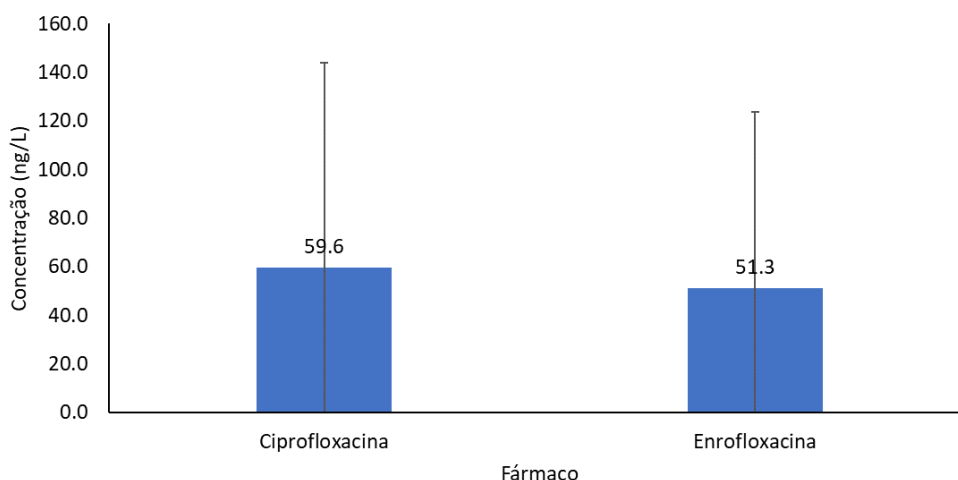


Figura 27- Concentrações dos Fármacos (F) e respetivos desvios padrão no Rio Mondego.

Observando a Figura 27 é possível observar que no rio Mondego o fármaco ciprofloxacina apresenta uma concentração de 59.6 ± 84.2 ng/L e o fármaco enrofloxacin apresenta uma concentração de 51.3 ± 72.5 ng/L.

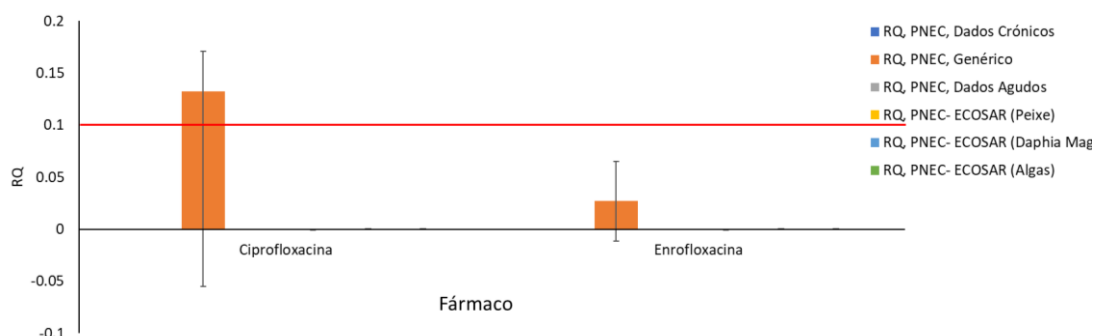


Figura 28 -RQ para os Fármacos (F) detetados no rio Mondego. A linha vermelha representa o limite inferior do risco ambiental médio (RQ= 0.1).

Analisando a Figura 28 é possível observar que a ciprofloxacina apresenta risco médio para um RQ calculado a partir do PNEC genérico. A enrofloxacin apresenta risco baixo.

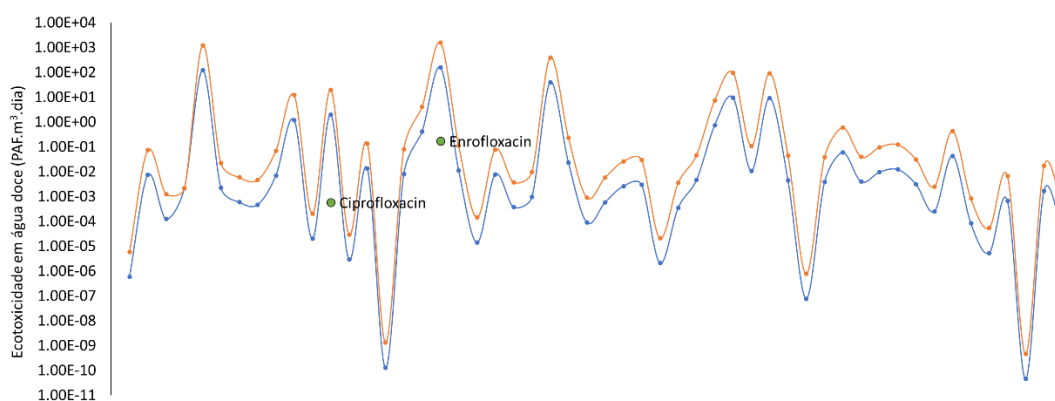


Figura 29- Ecotoxicidade para a água doce (PAF.m³.dia) dos Fármacos (F) do rio Mondego calculada através do método USEtox. Círculos verdes representam a ecotoxicidade baixa. As linhas representam os valores correspondentes ao risco ambiental alto (vermelha) e médio (azul) para os respetivos F.

Analisando a Figura 29 é possível observar que para o método USEtox ambos os F, a ciprofloxacina e a enrofloxacin apresentam risco baixo.

Analisando ambos os métodos, a grande diferença é que a ciprofloxacina apresenta risco médio no método RQ e apresenta risco baixo no método UseTox. A enrofloxacin apresenta risco baixo em ambos os métodos.

4.5.8 Ria de Aveiro

Nas figuras 30-32 estão apresentadas as concentrações de F, os valores de RQ e os valores de ecotoxicidade através do método USEtox para a Ria de Aveiro.

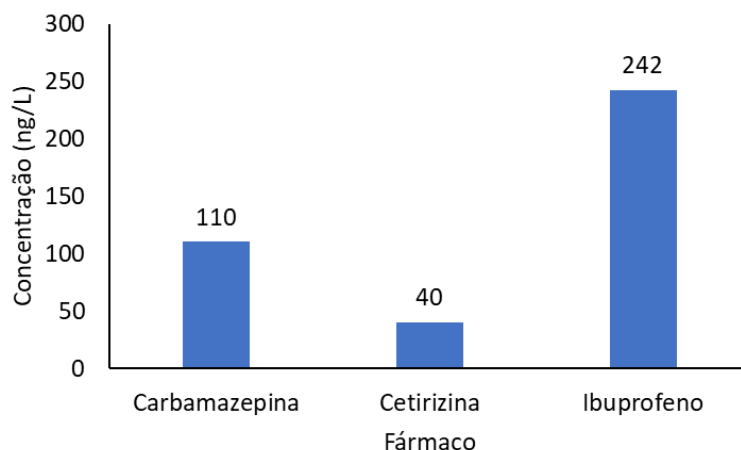


Figura 30- Concentrações dos Fármacos (F) para a ria de Aveiro.

Observando a figura 30 é possível observar que na ria de Aveiro o ibuprofeno apresenta uma concentração de 242 ng/L, a carbamazepina apresenta uma concentração de 110 ng/L e a cetirizina apresenta uma concentração de 40 ng/L e

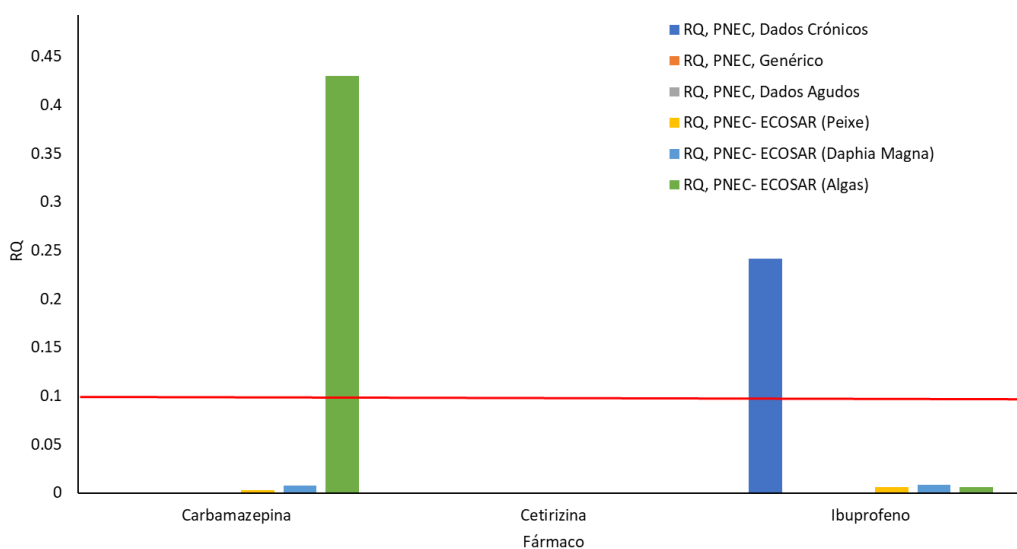


Figura 31- RQ para os Fármacos (F) detetados na Ria de Aveiro. A linha vermelha representa o limite inferior do risco ambiental médio (RQ= 0.1).

Analisando a Figura 31 é possível observar que a carbamazepina e o ibuprofeno apresentam risco médio para um RQ calculado a partir do PNEC para as algas e dos dados crónicos, respetivamente.

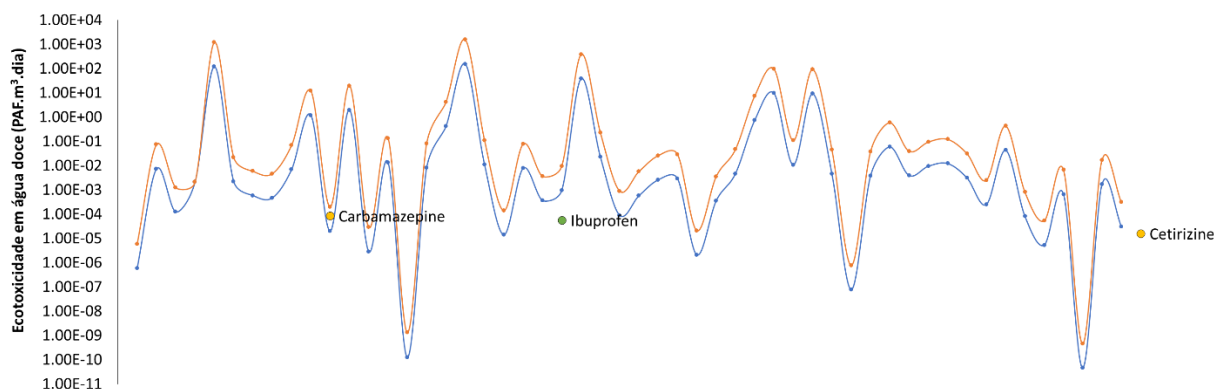


Figura 32- Ecotoxicidade para a água doce (PAF.m³.dia) dos Fármacos (F) da ria de Aveiro calculada através do método USEtox. Círculos verdes e laranja representam a ecotoxicidade baixa e média, respetivamente. As linhas representam os valores correspondentes ao risco ambiental alto (vermelha) e médio (azul) para os respetivos F.

Analisando a Figura 32 é possível observar que para o método USEtox o ibuprofeno apresenta risco baixo, mas os F carbamazepina e cetirizina apresentam risco médio.

Analisando ambos os métodos, a carbamazepina apresenta um risco médio em ambos, mas o ibuprofeno apresenta no método USEtox risco baixo, enquanto no método do RQ apresenta risco médio. A cetirizina no método USEtox apresenta risco médio e no método do RQ apresenta um risco baixo.

4.5.9 Rio Tejo

Nas Figuras 33-35 estão apresentadas as concentrações de F, os valores de RQ e os valores de ecotoxicidade através do método USEtox para o Rio Tejo.

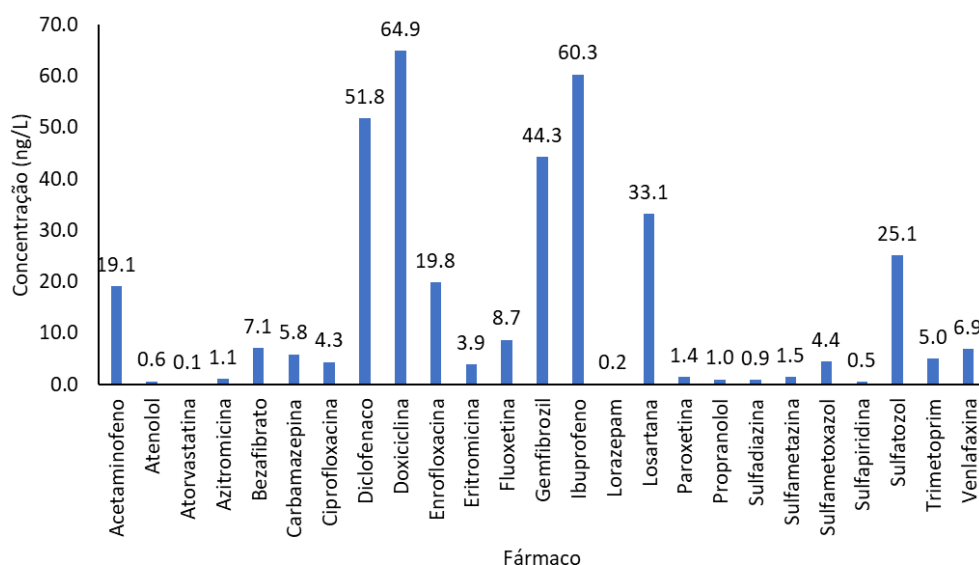


Figura 33- Concentrações dos F para o rio Tejo.

Analisando a Figura 33 é possível observar que os F com maior concentração são a doxiciclina, com uma concentração de 64.9 ng/L, o ibuprofeno, com uma concentração de 60.3 ng/L, o diclofenaco, com uma concentração de 51.8 ng/L, o gemfibrozil, com uma concentração de 44.3 ng/L, a losartana, com uma concentração de 33.1 ng/L, o sulfatozol, com uma concentração de 25.1 ng/L e a enrofloxacinina, com uma concentração de 19.8 ng/L.

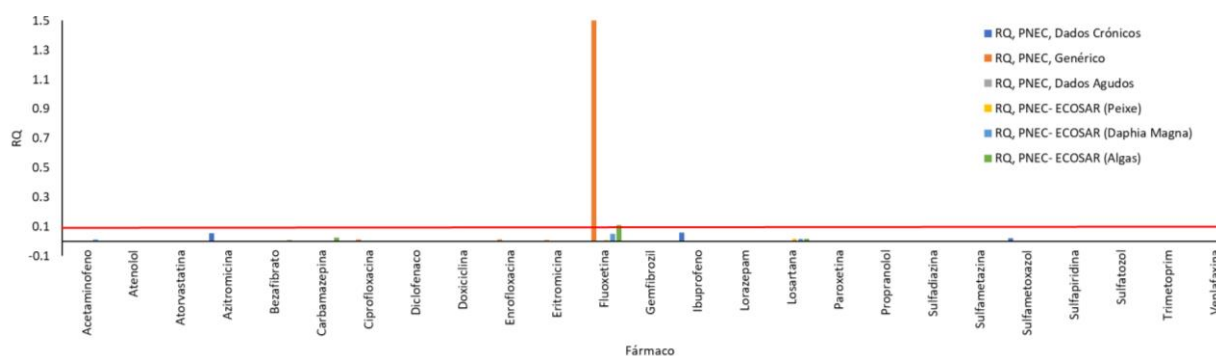


Figura 34- RQ para os Fármacos (F) detetados no Rio Tejo. A linha vermelha representa o limite inferior do risco ambiental médio (RQ= 0.1).

Analisando a Figura 34 é possível observar que a o único fármaco que apresenta um risco alto é a fluoxetina quando o RQ é calculado a partir do PNEC genérico. Os restantes F apresentam risco baixo.

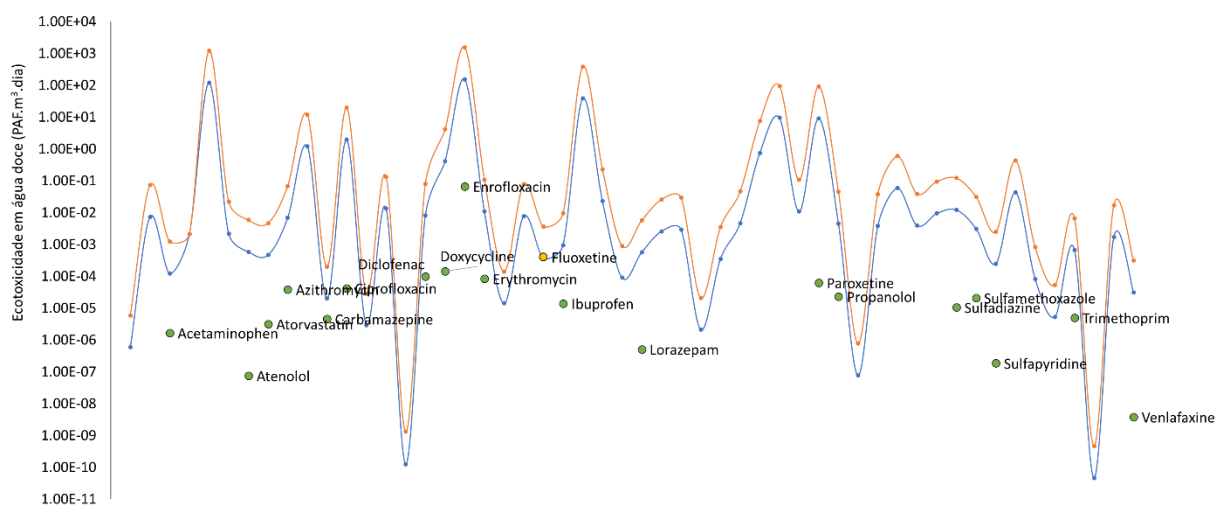


Figura 35- Ecotoxicidade para a água doce (PAF.m³.dia) dos Fármacos (F) do Rio Tejo calculada através do método USEtox. Círculos verdes e laranja representam a ecotoxicidade baixa e média, respetivamente. As linhas representam os valores correspondentes ao risco ambiental alto (vermelha) e médio (azul) para os respetivos F.

Analisando a Figura 35 é possível observar que para o método USEtox a fluoxetina é o único fármaco que apresenta risco médio. Os restantes apresentam risco baixo.

Analisando ambos os métodos, a fluoxetina é o único fármaco que não apresenta risco baixo nos dois métodos. No entanto, enquanto no método do RQ apresenta risco alto, através do método USEtox apresenta risco médio.

4.6 Análise estatística

A Tabela 13 reporta os resultados da correlação de Paerson entre a concentração média detetada nas águas superficiais (ng/L) e os valores de RQ calculados a partir dos diferentes valores de PNEC e de EndPoints ecotoxicológicos, tal como a correlação entre os valores de impacto ambiental de ecotoxicidade de água doce, obtidos através do método “USETOX_Farmacos”, com os mesmos End Points ecotoxicológicos.

Os resultados mostram que a **concentração dos F** mostra uma **forte correlação positiva** ($r > 0.5$) com os valores de RQ obtidos a partir dos PNEC baseados em dados de ecotoxicidade crónica ($r=0.84$, $p= 4.05 \times 10^{-10}$) e dos PNECs calculados com metodologia ECOSAR (dados de ecotoxicidade aguda ou letal) para os níveis tróficos do peixe ($r=0.80$, $p= 42.15 \times 10^{-21}$), da *Daphnia Magna* ($r=0.81$, $p= 2.95 \times 10^{-22}$) e das algas ($r=0.79$, $p=7.23 \times 10^{-21}$), sendo todos estes valores de r estatisticamente significativos ($p < 0.05$).

Os valores de correlação entre a concentração dos F e os RQ calculados a partir do PNEC genérico, a partir do valor mediano do NOEC [49], mostram uma forte correlação positiva, mas não têm significância estatística devido à falta de dados de ecotoxicidade para muitos dos F presentes nas águas superficiais. Os valores de concertação dos F mostram apenas uma **correlação moderada** com os valores de impacto ambiental de ecotoxicidade de água doce, e têm significância estatística ($r = 0.3$, $p = 1.68 \times 10^{-3}$), sugerindo que, provavelmente os valores de XF e EF, ou seja, a biodisponibilidade do fármaco e a sua toxicidade podem ter um peso maior do que propriamente a mera concentração do fármaco nas águas superficiais.

Os valores de Ecotoxicidade de água doce calculados com a metodologia “USETOX_Fármacos” (PAF.m³.dia), mostram uma **correlação positiva forte ($r > 0.5$)** e estatisticamente significativa, com os valores de RQ calculados a partir do PNEC basados em dados crónicos ($r=0.64$, $p=7.49 \times 10^{-6}$), e com os valores medianos de NOEC ($r=0.50$, $p=1.66 \times 10^{-3}$). Por outro lado, estes valores de impacto ambiental de ecotoxicidade de água doce mostram uma **correlação positiva moderada** ($0.3 < r < 0.5$) com os valores de RQ calculados a partir de PNEC genérico, e calculados de acordo com método ECOSAR separadamente para os três organismos representativos dos níveis tróficos analisados (Peixe, *Daphnia Magna* e Algas), o que pode ser devido ao facto do cálculo dos CF do modelo USEtox serem baseados na média geométrica dos valores de ecotoxicidade crónica obtidos para diferentes espécies que pertencem a diferentes níveis tróficos (modelo SSD) que reduz o grau de correlação com os RQ calculados a partir de dados de ecotoxicidade aguda para um único nível trófico ou a partir de dados genéricos.

Estes resultados permitem concluir, em primeira análise, que os resultados de impacto ambiental obtidos através do método “USETOX _Famacos” associados à presença de F nas águas superficiais mostram correlação positiva forte e estatisticamente significativa com os valores de RQ calculados a partir de valores de dados de ecotoxicidade crónica, e com valores de NOEC. Isto significa que os resultados de impacto ambiental obtidos através do método USEtox numa análise de AVC, para além de ser usados para comparar cenários diferentes entre eles, como a literatura científica refere [70], podem ser correlacionados com confiança com os valores de risco ambiental (RQ) quando este valor é calculado a partir de dados de ecotoxicidade crónica e a partir de valores de ecotoxicidade sem efeito (NOEC), permitindo obter uma percepção concreta do real risco para o ambiente associado à presença dos F.

Tabela 12- Correlação de Pearson entre a concentração média detetada nas águas superficiais (ng/L) e os valores de RQ calculados a partir dos diferentes valores de PNEC e de EndPoints ecotoxicológicos. Em verde $p < 0.05$ (estatisticamente significativo), em vermelho $p > 0.05$ (não estatisticamente significativo).

<i>Conjunto de resultados</i>	Parâmetro	Valores	<i>Conjunto de resultados</i>	Parâmetro	Valores
<i>Valor de concentração (ng/L)</i>	r	0.30			
<i>Ecotoxicidade da água doce (PAF.m³.day)</i>	n	111.00			
	t	3.22			
	p	1.68E-03			
<i>Valor de concentração (ng/L)</i>	r	0.84	<i>Ecotoxicidade da água doce (PAF.m³.dia)</i>	r	0.64
<i>RQ Calculado a partir da PNEC (Dados Crónicos)</i>	n	49.00	<i>RQ Calculado a partir de PNEC (Dados Crónicos)</i>	n	49.00
	t	7.87		t	5.03
	p	4.05E-10		p	7.49E-06
<i>Valor de concentração (ng/L)</i>	r	-0.42	<i>Ecotoxicidade da água doce (PAF.m³.dia)</i>	r	1.00
<i>RQ Calculado a partir da PNEC (Dados Agudos)</i>	n	4.00	<i>RQ Calculado a partir de PNEC (Dados agudos)</i>	n	4.00
	t	-0.63		t	22.09
	p	5.93E-01		p	2.04E-03
<i>Valor de concentração (ng/L)</i>	r	0.63	<i>Ecotoxicidade da água doce (PAF.m³.dia)</i>	r	0.31
<i>RQ Calculado a partir da PNEC (genérico)</i>	n	7.00	<i>RQ Calculado a partir de PNEC (genéricos)</i>	n	63.00
	t	1.61		t	2.50
	p	1.69E-01		p	1.51E-02
<i>Valor de concentração (ng/L)</i>	r	0.93	<i>Ecotoxicidade da água doce (PAF.m³.dia)</i>	r	0.50
<i>RQ Calculado a partir de NOEC (mediana) -)[47]</i>	n	3.00	<i>RQ Calculado a partir de NOEC (mediana) - 47]</i>	n	41.00
	t	1.50		t	3.38
	p	3.73E-01		p	1.66E-03

Tabela 13-cont.

<i>Conjunto de resultados</i>	Parâmetro	Valores	<i>Conjunto de resultados</i>	Parâmetro	Valores
	r	0.80		r	0.32
<i>RQ Calculado a partir de PNEC ECOSAR (Peixe)</i>	n	126.00	<i>RQ Calculado a partir de PNEC ECOSAR (Peixe)</i>	n	126.00
	t	11.55		t	3.66
	p	2.15E-21		p	3.72E-04
<i>Valor de concentração (ng/L)</i>	r	0.81	<i>Ecotoxicidade da água doce (PAF.m3.dia)</i>	r	0.33
<i>RQ Calculado a partir de PNEC ECOSAR (Daphnia Magna)</i>	n	126.00	<i>RQ Calculado a partir de PNEC ECOSAR (Daphnia Magna)</i>	n	126.00
	t	11.90		t	3.84
	p	2.95E-22		p	1.97E-04
<i>Valor de concentração (ng/L)</i>	r	0.79	<i>Ecotoxicidade da água doce (PAF.m3.dia)</i>	r	0.28
<i>RQ Calculado a partir de PNEC ECOSAR (Algas)</i>	n	126.00	<i>RQ Calculado a partir de PNEC ECOSAR (Algas)</i>	n	126.00
	t	11.33		t	3.15
	p	7.23E-21		p	2.07E-03

4.7 Discussão Geral dos Resultados

Com base nos resultados obtidos neste trabalho, duma forma geral e sem analisar singularmente local a local é evidente que o número de F sistematicamente encontrados nos efluentes ETAR é mais do que o dobro do número de contaminantes encontrados nas águas superficiais, sendo também as concentrações médias dos F nos efluentes das ETAR superiores às detetadas nas águas superficiais (Tabela 10), isto acontece devido ao facto da concentração dos F sofrer uma diluição nas águas superficiais. O número de F presentes nas águas superficiais portuguesas é de 56 que corresponde geralmente ao número detetado em média à escala continental (60) e pouco superior à média Europeia (47) de acordo com a bibliografia consultada [71]. É de salientar que a tipologia de F encontrados muda de país para país de acordo com a legislação em vigor, os hábitos de consumo alimentares, socioeconómicos e climáticos, mas que duma forma geral quer à escala global quer à escala Europeia, quer nacional os F maioritariamente detetados são: atenolol, carbamazepina, cetirizina, ciproflaxicina, citalopram, diltiazem, desvenlafaxina, naxopren, paracetamol, sulfamethoxazole, trimethoprim e venlafaxina, sendo a carbamazepina o mais detetado nas águas superficiais Europeias e a ciproflaxina, sulfamethoxazole e trimethoprim, (antibióticos), naxopren e paracetamol (analgésicos), diazepam, fluoxetina, carbamazepina e venlafaxina (drogas psiquiátricas) os mais detetados em Portugal. É ainda de salientar que o diltiazem, largamente presente nas águas superficiais europeias não é detetado nas águas superficiais portuguesas com base nos dados disponíveis até à data, enquanto diazepam e fluoxetina não aparecem entres os F maioritários a escala global e europeia [71]. É de salientar que talvez a escassez de dados disponíveis por cada sítio analisado pode afetar este resultado, tal como foi confirmado no cálculo do VO.

A Tabela 14 reporta as concentrações médias calculadas para os dados disponíveis para Portugal comparados com os valores médios retirados da literatura relativamente à monitorização dos F à escala europeia e global e calculados tendo em conta a contribuição dos F detetados com concentrações < LOD e <LOQ no âmbito de um trabalho de monitorização à escala global desenvolvido em vários projetos de investigação científica [71].

Os resultados obtidos mostram que nas águas superficiais portuguesas os F apresentam concentrações inferiores quando comparadas com as detetada na Europa e no

mundo, com a exceção valores de venlafaxina e enrofloxacina praticamente idênticas as do nível europeu.

Os valores detetados em Portugal estão de acordo com os valores estimados à escala global para a claritromicina, ciprofloxacina, eritromicina, e diazepam (Tabela 14).

Tabela 13- Comparação das concentrações médias de F nas águas superficiais obtidos neste trabalho com valores da bibliografia elaborados a escala europeia e global. Em verde valores similares, em laranja-escuro valores na mesma ordem de grandeza.

Média do Valor de Concentração (ng/L)				
Denominação química	Este trabalho	Europa	Mundo	Estimativa
Referência	Este trabalho	[71]		
Água (Águas Superficiais)				
Antibióticos				
ciprofloxacin	15.6	80.2	159	14.3
clarithromycin	19.8	186	242	19.0
enrofloxacin	59.32	68.8	109	5.98
erythromycin	1.58	131	251	2.22
sulfadiazine	0.15	466	466	181
sulfamethoxazole	19.48	50.8	534	2.49
trimethoprim	13.78	35.8	121	1.24
AINEs/analgésicos				
naproxen	15.93	347	452	1.88
paracetamol	131.72	394	3100	30.7
Drogas psiquiátricas - Psicolépticos				
citalopram	10.68	64.1	39.3	1.1
diazepam	1.80	121	53.7	1.1
Drogas psiquiátricas - Psicoanalépticos				
fluoxetine	3.19	96.1	96.1	9.89
sertraline	0.50	nd	nd	18.3
venlafaxine	69.1	71.9	66.2	6.96
Anti-hipertensivo - β- Bloqueadores				
atenolol	0.17	101	147	4.26

Tabela 14-cont.

Denominação química Referência	Média do Valor de Concentração (ng/L)	Média do Valor de Concentração (ng/L)		
	Este trabalho	Europa [71]	Mundo	Estimativa
Água (Águas Superficiais)		Água (Águas Superficiais)		Água (Águas Superficiais)
propranolol	2.69	51.6	50.6	10.5
Drogas psiquiátricas - Antiepilético				
carbamazepine	69.6	113	106	0.99
Metabolito da fluoxetina				
norfluoxetine	0.00	n.d.	n.d.	197

n.d : não detetado

Embora em relação aos F encontrados nas águas superficiais portuguesas os dados de ecotoxicidade encontrados de facto incluem a maioria dos F estudados, apenas para 57 % foram encontrados EndPoints relativos a três diferentes níveis tróficos, que geralmente são algas, *Daphnia Magna* e peixes a partir de dados de ecotoxicidade aguda ou letal (EC/LC50) obtidos através do modelo Ecosar, sendo os EndPoints de ecotoxicidade dos F comportamental para organismos de nível trófico superior muito escassos ou ausentes. Para além disso na pesquisa feita neste trabalho diferenças significativas foram encontradas nos valores dos EndPoints propostos pelos diferentes autores para o mesmo F (Tabela 11).

A escolha de qual valor de *EndPoint* usar para a avaliação do Risco Ambiental também pode ser objeto de debate. Na maioria dos casos é aplicada a metodologia do PNEC, baseada nos dados de Ecotoxicidade aguda corrigido pelo fator $AF=1000$ muitas vezes referido a um único organismo representativo de um único nível trófico o que pode levar a sobrestimar o risco em caso de uso de *Endpoints* relativo a espécie mais sensível (i.e Algas).

Analisando os valores médios de RQ obtidos no presente trabalho, em comparação com os valores reportados na literatura (Tabela 15) observa-se de uma forma geral que os valores médios de RQ apresentam valores diferentes entre si a confirmar a ideia de que em função da concentração detetada e do indicador ecotoxicológico usado, os valores de RQ podem ser muito diferentes uns dos outros, daqui as diferenças encontradas de local para local. Para além disso é de salientar que, em média, para Portugal, com base nos dados disponíveis até a data, os F que mostraram $RQ>1$ de facto são apenas 5 dos 56 detetados, nomeadamente 17-alpha-ethinylestradiol, 17-beta-estradiol, a azitronicina, o estrone e o ibuprofeno (Tabela 15), o que leva a concluir que futuras campanhas de monitorização ambiental poderiam ser focadas preferencialmente em uma lista limitada de F, conformemente aos países e ao histórico da contaminação definido de local para local.

A análise dos resultados obtidos através da aplicação da metodologia de ACV mostram ser geralmente menos conservativos que os calculados através da metodologia de RQ, independentemente do indicador ecotoxicológico usado, o que significa que os Fatores de Caracterização usados para determinar a toxicidade ambiental dos F geralmente calculados com base no modelo SSD, com fator de efeito EF obtido como media geométrica dos valores de ecotoxicidade crónica para diferentes níveis tróficos, são mais abrangentes e menos restritivos do que os RQ normalmente calculado nos trabalhos de

ecotoxicidade tradicionais baseados principalmente em dados de ecotoxicidade aguda. Para a comparação e uma melhor correlação dos resultados de ACV com os de RQ devem ser preferencialmente considerados RQ calculados a partir de dados de ecotoxicidade crónica. Futuros aprofundamentos terão de ser feitos para avaliar o grau de correlação entre valores de RQ obtidos através de Endpoints baseados no modelo de SSD e os resultados da ACV.

Tabela 15- Valores de RQ médios calculados para os diferentes EndPoints para as águas superficiais portuguesas.

Fármaco	RQ a partir do NOEC crónico	RQ a partir do PNEC, Dados agudos	RQ a partir do PNEC, Dados Crónicos	RQ a partir do, PNEC genérico	RQ a partir do PNEC, ECOSAR (Peixe)	RQ a partir do PNEC, ECOSAR (<i>Daphnia Magna</i>)	RQ a partir do PNEC, ECOSAR (Algas)	Valor de referência	Referências
17-alfa-etinilestradiol				1.16E+02					
17-beta-estradiol				1.20E+01					
Paracetamol				2.01E-04	6.32E-04	1.16E-02	1.35E-03	0.008	[24]
atenolol			1.14E-06		1.53E-07	1.63E-06	3.70E-06	0.015	[24]
atorvastatina			7.60E-04		5.91E-01	5.63E-02	1.03E-01	21-110	[24]
azitromicina			1.35E+00		1.37E-03	8.51E-03	1.37E-02	0.04	[24]
bezafibrato			8.00E-05		3.03E-03	7.76E-03	5.92E-02		
carbamazepina	6.96E-03				1.68E-03	4.67E-03	2.72E-01	0.04-1.00	[24]
cetirizina		4.00E-04							
ciprofloxacina				3.46E-02	1.19E-06	1.26E-05	7.79E-06		
citalopram	4.69E-05				2.39E-03	1.64E-02	2.97E-02		
claritromicina				1.65E-01	1.14E-03	5.98E-03	9.50E-03		
Diazepam	1.49E-06		6.60E-05		6.70E-05	8.40E-05	1.83E-03		
diclofenaco				2.45E-04	2.08E-04	3.04E-04	1.89E-04	0.10-0.15	[24]
doxiciclina				2.59E-03					
enrofloxacina				3.12E-02					
eritromicina				3.15E-03	3.36E-05	1.83E-04	2.47E-04		
Estrona			1.02E+00						
fluoxetina	6.51E-05			7.97E-01	2.95E-03	1.82E-02	4.04E-02	0.41-0.44	[71]
furosemida					2.65E-05	2.78E-05	7.88E-04		
hidroclorotiazida			9.83E-03	4.92E-05	3.50E-06	1.21E-06	1.75E-04		
ibuprofeno	2.54E-01		2.54E+01		6.12E-01	9.13E-01	6.18E-01	0.009-0.012	[24]

Tabela 15-cont.

	RQ a partir do NOEC crónico	RQ a partir do PNEC, Dados agudos	RQ a partir do PNEC, Dados Crónicos	RQ a partir do, PNEC genérico	RQ a partir do PNEC, ECOSAR (Peixe)	RQ a partir do PNEC, ECOSAR (<i>Daphnia Magna</i>)	RQ a partir do PNEC, ECOSAR (Algas)	Valor de referência	Referências
Fármaco									
cetoprofeno					2.89E-05	4.64E-05	4.25E-05		
Lorazepam					1.73E-05	1.89E-05	5.03E-04		
losartana					1.54E-02	1.65E-02	1.75E-02		
metoprolol		1.43E-03			1.28E-04	1.12E-03	1.26E-03		
naproxeno			3.79E-03		8.24E-05	1.31E-04	1.15E-04		
ofloxacina				2.26E-02	5.83E-07	6.32E-06	5.64E-06		
paracetamol	1.31E-04								
paroxetina	1.77E-06								
propranolol					1.33E-04	1.04E-03	1.45E-03		
ácido salicílico	6.91E-06				1.27E-03	3.79E-03	8.44E-04		
sertralina	1.52E-05							0.01-0.001	
sinvastatina				1.28E-02					
sulfadiazina				1.33E-05					
sulfametazina					1.36E-04	1.93E-02	6.32E-03		
sulfametoxazol			9.74E-02	2.95E-03	4.74E-05	1.04E-02	2.94E-03	0.17	[24]
sulfapiridina					2.10E-07	4.30E-05	1.24E-05	0.35	[24]
trazodona					5.97E-03	5.00E-03	1.98E-02	0.21	[24]
Trimetoprim			1.15E-04	1.49E-05	4.34E-05	6.46E-03	2.08E-03		
venlafaxina					9.00E-03	6.51E-02	1.06E-01	0.66	
Zolpidem				2.47E-05					

5 Conclusão e Trabalhos Futuros

Esta dissertação teve como objetivo desenvolver os fundamentos de um novo método integrado para a avaliação da conservação e da recuperação dos ecossistemas de água superficial contaminados por F, com base em conceitos de sustentabilidade tentando integrar diferentes ferramentas de avaliação de ecotoxicidade ambiental e identificar os limites e as necessidades de futuros estudos na área.

As metodologias selecionadas para a avaliação do risco de ecotoxicidade ambiental associado à presença de F nas águas superficiais foram o Quociente de Risco Ambiental (RQ) e a Análise de Ciclo de Vida (ACV), baseada no modelo de cálculo USEtox.

Para desenvolver esta análise foi criada uma única base de dados que inclui os dados de monitorização ambiental de F em 9 dos principais rios portugueses (rio Douro, rio Antuã, rio Ave, rio Leça, rio Lis, rio Lima, rio Tejo, rio Minho, rio Mondego, rio de Aveiro e rio Tâmega) e nos efluentes de 12 ETARs (Gaia Litoral, Coimbra, Serzedo, Guimarães, Coimbra, Febros, Viana do Castelo, Parada, Aveiro Norte e 3 ETARs não identificadas e indicadas como WWTP 1, 2, e 3), na qual concentrações, localizações, datas de amostragem e fonte bibliográficas foram cuidadosamente indicadas.

Esta base de dados foi e será a base de literatura para futuros estudos e uma ferramenta fundamental para a análise organizada e sistémica de um volume significativo de dados de monitorização ambiental a nível nacional no que diz respeito aos F.

O resultado desta integração de dados levou a ter uma lista de 136 F detetados quer nos efluentes das ETARs, dos quais apenas 56 F foram detetados também nas águas superficiais portuguesas, especialmente na zona norte e centro do país, sendo os analgésicos/NSAID, os antibióticos, as drogas psiquiátricas e os reguladores do colesterol as classes terapêuticas mais presentes. Esta evidência demonstra que embora as ETAR tenham alguma capacidade de remoção e os ecossistemas uma parcial capacidade de autodepuração, a presença dos F mais persistentes e/ou em maiores concentrações continuam a causar preocupação ambiental, entre eles a carbamazepina, a fluoxetina, o ibuprofeno, a azitromicina, o 17-beta estradiol, o 17-alpha-ethinilestradiol, e o estrona, que também são os únicos a mostrar $RQ > 1$ (Alto) numa análise média nacional.

Observa-se uma clara diferença entre a quantidade de dados disponíveis para o sul do país (quase ausentes) e o centro norte o que pode levar a subestimar riscos ambientais existentes em locais não sujeitos a monitorização.

O Valor de Ocorrência (VO), calculado tendo em conta que nem todos os F têm a mesma quantidade e distribuição espaço-temporal, mostra que dos 136 F detetados nos efluentes das ETAR, 23 apresentam VO Médio e 113 VO Baixo. Nenhum dos F mostrou um valor de ocorrência Alto ou Muito Alto, devido principalmente ao baixo número de dados por local analisado, enquanto no caso das águas superficiais há uma diferença grande entre F muito estudados e outros pouco estudados, tendo 6 F valor de ocorrência Muito Alto ou Alto (carbamazepina, citalopram, clarithromicina, ibuprofeno, trimethoprim, venlafaxina).

Para além disso, neste trabalho foi construído um novo método de cálculo denominado “USEtox_Fármacos” que inclui todos os fatores de caracterização (CF) dos F encontrados na literatura até a data, gerando uma ferramenta nova para uma avaliação mais abrangente e completa da ecotoxicidade em água doce através da metodologia da ACV, que não estava ainda disponível numa única plataforma.

A análise do risco ambiental desenvolvida a partir de diferentes EndPoints ecotoxicológicos mostrou valores, de uma forma geral, mais conservativos do que os resultados obtidos com a metodologia de Análise de ciclo de Vida que é baseada num modelo de ecotoxicidade de SSD, calculado a partir de diferentes organismos representativos de vários níveis tróficos. Através da análise estatística da correlação entre os valores de Ecotoxicidade de água doce calculados com a metodologia “USETOX_Fármacos” (PAF.m³.d) e do RQ, é possível concluir, em primeira análise, que os resultados de impacto ambiental obtidos através do método “USETOX_Famacos” associados à presença de F nas águas superficiais mostram correlação positiva forte e estatisticamente significativa com os valores de RQ calculados a partir de valores de dados de ecotoxicidade crónica, e com valores de NOEC. Isto significa que os resultados de impacto ambiental obtidos através do método USEtox numa análise de ACV, para além de ser usados para comparar cenários diferentes entre eles, como a literatura científica refere, podem ser correlacionados com confiança com os valores de risco ambiental (RQ) quando este valor é calculado a partir de dados de ecotoxicidade crónica e a partir de valores de ecotoxicidade sem efeito (NOEC), permitindo obter uma perceção concreta do real risco para o ambiente associado à presença dos F.

Com base nos resultados obtidos, recomenda-se, para futuros trabalhos, uma monitorização mais sistemática dos F críticos nas águas superficiais (e residuais) tendo em consideração também as zonas do país menos estudadas. Recomenda-se também que

a análise de ecotoxicidade associada aos F críticos seja desenvolvida base em dados crónicos e, preferencialmente baseados num modelo de SSD, de forma proporcionar uma estimativa mais robusta e para multi-espécie e mais próxima de uma análise do real risco para o ecossistema em análise. Esta abordagem permitirá usar a ferramenta da ACV quer para comparar os impactos associados a cenários diferentes quer ter uma sensibilidade mais direta sobre o real risco para o ambiente.

No futuro o presente trabalho irá ser continuado no âmbito do Projeto BioReset e integrando com os resultados da avaliação da qualidade das águas superficiais em presença de F a partir da análise da biodiversidade e da distribuição das algas diatomáceas.

Bibliografia

1. Stumm-Zollinger, E.; Fair, G.M. Biodegradation of Steroid Hormones. *J Water Pollut Control Fed* **1965**, 37, 1506–1510.
2. Paíga, P.; Correia, M.; Fernandes, M.J.; Silva, A.; Carvalho, M.; Vieira, J.; Jorge, S.; Silva, J.G.; Freire, C.; Delerue-Matos, C. Assessment of 83 Pharmaceuticals in WWTP Influent and Effluent Samples by UHPLC-MS/MS: Hourly Variation. *Science of the Total Environment* **2019**, 648, 582–600, doi:10.1016/j.scitotenv.2018.08.129.
3. Paíga, P.; Santos, L.H.M.L.M.; Ramos, S.; Jorge, S.; Silva, J.G.; Delerue-Matos, C. Presence of Pharmaceuticals in the Lis River (Portugal): Sources, Fate and Seasonal Variation. *Science of the Total Environment* **2016**, 573, 164–177, doi:10.1016/j.scitotenv.2016.08.089.
4. Daughton, C.G.; Ternes, T.A. Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment: Agents of Subtle Change? *Environ Health Perspect* **1999**, 107, 907–938, doi:10.1289/ehp.99107s6907.
5. Luo, Y.; Guo, W.; Ngo, H.H.; Nghiem, L.D.; Hai, F.I.; Zhang, J.; Liang, S.; Wang, X.C. A Review on the Occurrence of Micropollutants in the Aquatic Environment and Their Fate and Removal during Wastewater Treatment. *Science of The Total Environment* **2014**, 473–474, 619–641, doi:https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.12.065.
6. Zou, H.; Radke, M.; Kierkegaard, A.; MacLeod, M.; McLachlan, M.S. Using Chemical Benchmarking to Determine the Persistence of Chemicals in a Swedish Lake. *Environ Sci Technol* **2015**, 49, 1646–1653, doi:10.1021/es505548k.
7. Yamamoto, H.; Nakamura, Y.; Moriguchi, S.; Nakamura, Y.; Honda, Y.; Tamura, I.; Hirata, Y.; Hayashi, A.; Sekizawa, J. Persistence and Partitioning of Eight Selected Pharmaceuticals in the Aquatic Environment: Laboratory Photolysis, Biodegradation, and Sorption Experiments. *Water Res* **2009**, 43, 351–362, doi:https://doi.org/10.1016/j.watres.2008.10.039.
8. Andreozzi, R.; Raffaele, M.; Nicklas, P. Pharmaceuticals in STP Effluents and Their Solar Photodegradation in Aquatic Environment. *Chemosphere* **2003**, 50, 1319–1330, doi:https://doi.org/10.1016/S0045-6535(02)00769-5.

9. Bu, Q.; Shi, X.; Yu, G.; Huang, J.; Wang, B. Assessing the Persistence of Pharmaceuticals in the Aquatic Environment: Challenges and Needs. *Emerg Contam* **2016**, 2, 145–147, doi:<https://doi.org/10.1016/j.emcon.2016.05.003>.
10. EC-JRC Product Environmental Footprint (PEF) Guide. European Commission Joint Research Centre **2012**, 154.
11. Saouter, E.; Aschberger, K.; Fantke, P.; Hauschild, M.Z.; Bopp, S.K.; Kienzler, A.; Paini, A.; Pant, R.; Secchi, M.; Sala, S. Improving Substance Information in USEtox®, Part 1: Discussion on Data and Approaches for Estimating Freshwater Ecotoxicity Effect Factors. *Environ Toxicol Chem* **2017**, 36, 3450–3462, doi:10.1002/etc.3889.
12. Hauschild, M.Z.; Huijbregts, M.; Jolliet, O.; Macleod, M.; Margni, M.; Van De Meent, D.; Rosenbaum, R.K.; McKone, T.E. Building a Model Based on Scientific Consensus for Life Cycle Impact Assessment of Chemicals: The Search for Harmony and Parsimony. *Environ Sci Technol* **2008**, 42, 7032–7037, doi:10.1021/es703145t.
13. Rosenbaum, R.K.; Bachmann, T.M.; Gold, L.S.; Huijbregts, M.A.J.; Jolliet, O.; Juraske, R.; Koehler, A.; Larsen, H.F.; MacLeod, M.; Margni, M.; et al. USEtox - The UNEP-SETAC Toxicity Model: Recommended Characterisation Factors for Human Toxicity and Freshwater Ecotoxicity in Life Cycle Impact Assessment. *International Journal of Life Cycle Assessment* **2008**, 13, 532–546, doi:10.1007/s11367-008-0038-4.
14. Fernandes, J.P.; Almeida, C.M.R.; Salgado, M.A.; Carvalho, M.F.; Mucha, A.P. Pharmaceutical Compounds in Aquatic Environments— Occurrence, Fate and Bioremediation Prospective. *Toxics* **2021**, 9, 1–26, doi:10.3390/toxics9100257.
15. López-Serna, R.; Petrović, M.; Barceló, D. Occurrence and Distribution of Multi-Class Pharmaceuticals and Their Active Metabolites and Transformation Products in the Ebro River Basin (NE Spain). *Science of the Total Environment* **2012**, 440, 280–289, doi:10.1016/j.scitotenv.2012.06.027.
16. Lin, C.P.; Chen, M.Y.; Huang, J.P. The Complete Mitochondrial Genome and Phylogenomics of a Damselfly, *Euphaea Formosa* Support a Basal Odonata within the Pterygota. *Gene* **2010**, 468, 20–29, doi:10.1016/j.gene.2010.08.001.
17. Rúa-Gómez, P.C.; Püttmann, W. Degradation of Lidocaine, Tramadol, Venlafaxine and the Metabolites O-Desmethyltramadol and O-

- Desmethylvenlafaxine in Surface Waters. *Chemosphere* **2013**, 90, 1952–1959, doi:10.1016/j.chemosphere.2012.10.039.
18. Aymerich, I.; Acuña, V.; Barceló, D.; García, M.J.; Petrovic, M.; Poch, M.; Rodriguez-Mozaz, S.; Rodríguez-Roda, I.; Sabater, S.; von Schiller, D.; et al. Attenuation of Pharmaceuticals and Their Transformation Products in a Wastewater Treatment Plant and Its Receiving River Ecosystem. *Water Res* **2016**, 100, 126–136, doi:10.1016/j.watres.2016.04.022.
 19. Pharmaceutical Residues in Freshwater Hazards and Policy Responses Disponível em: <https://www.oecd.org/publications/pharmaceutical-residues-in-freshwater-c936f42d-en.htm> (Data de Acesso 3/9/2023).
 20. Katsikaros, A.G.; Chrysikopoulos, C. V. Occurrence and Distribution of Pharmaceuticals and Personal Care Products (PPCPs) Detected in Lakes around the World - A Review. *Environmental Advances* 2021, 6.
 21. González-Alonso, S.; Merino, L.M.; Esteban, S.; López de Alda, M.; Barceló, D.; Durán, J.J.; López-Martínez, J.; Aceña, J.; Pérez, S.; Mastroianni, N.; et al. Occurrence of Pharmaceutical, Recreational and Psychotropic Drug Residues in Surface Water on the Northern Antarctic Peninsula Region. *Environmental Pollution* 2017, 229, 241–254, doi:10.1016/j.envpol.2017.05.060.
 22. Pinto, A., Bação, F., Bacelar - Nicolau, H., & Lobo, V. O consumo de medicamentos e a polimedicação em Portugal. XVIII Congresso Anual da Sociedade Portuguesa de Estatística, Lisboa, 2010
 23. Golan, D.E.; Tashjian Jr, A.H.; J.Armstrong, E.; W.Armstrong, A. Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatológica Da Farmacologia; Koogan, G., Ed.; 3rd ed.; Grupo Editorial Nacional: Rio de Janeiro, 2014;
 24. Pina, C. Estudo de Comparação Das Tecnologias de Plasma Não Térmico e Ozonização Para a Remoção de Fármacos Das Águas Residuais Através de Análise de Ciclo de Vida. Mestrado , Universidade Nova de Lisboa: Lisboa, 2021.
 25. Pinto, E.A. Impacte Ambiental Dos Medicamentos. Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências da Saúde e Universidade Fernando Pessoa : Porto, 2011.
 26. Crane, M.; Watts, C.; Boucard, T. Chronic Aquatic Environmental Risks from Exposure to Human Pharmaceuticals. *Science of the Total Environment* 2006, 367, 23–41.

27. Zerulla, M., Länge, R., Steger-Hartmann, T., Panter, G., Hutchinson, T., & Dietrich, D. R. Morphological sex reversal upon short-term exposure to endocrine modulators in juvenile fathead minnow (*Pimephales promelas*). *Toxicology letters* 2002, 131(1-2), 51–63, doi: 10.1016/s0378-4274(02)00070-x
28. Green, R.E.; Newton, I.; Shultz, S.; Cunningham, A.A.; Gilbert, M.; Pain, D.J.; Prakash, V. Diclofenac Poisoning as a Cause of Vulture Population Declines across the Indian Subcontinent. *Journal of Applied Ecology* **2004**, 41, 793–800, doi:10.1111/j.0021-8901.2004.00954.x.
29. Brain, R.A.; Solomon, M.L.; Brooks, K.R.; B.w. Aquatic Plants Exposed to Pharmaceuticals: Effects and Risks. *Review of Environmental Contamination and Toxicology*; Springer: New York, 2008, 192, 67-115, doi: 10.1007/978-0-387-71724-1_3
30. Pro, J.; Ortiz, J.A.; Boleas, S.; Fernández, C.; Carbonell, G.; Tarazona, J. V. Effect Assessment of Antimicrobial Pharmaceuticals on the Aquatic Plant *Lemna Minor*. *Bull Environ Contam Toxicol* **2003**, 70, 290–295, doi:10.1007/s00128-002-0208-1.
31. Cleuvers, M. Aquatic Ecotoxicity of Pharmaceuticals Including the Assessment of Combination Effects. *Toxicol Lett* **2003**, 142, 185–194, doi:10.1016/S0378-4274(03)00068-7.
32. Migliore, L.; Brambilla, G.; Cozzolino, S.; Gaudio, L. Agriculture Ecosystems & Environment Effect on Plants of Sulphadimethoxine Used in Intensive Farming (*Panicum Miliaceum*, *Pisum Sativum* and *Zea Mays*); 1995;
33. Parlamento Europeu Diretiva 2000/60/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 23 de Outubro de 2000 Que Estabelece Um Quadro de Ação Comunitária No Domínio Da Política Da Água; 2000 Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=celex%3A32000L0060> (Data de Acesso 4/8/2023);
34. Patrícia Barbosa Leal, A. Fármacos Em Águas Residuais: Análise, Remoção e Biorecuperação Experiência Profissionalizante Na Vertente de Farmácia Comunitária, Hospitalar e Investigação. Obtenção de grau de mestre, Universidade da Beira Interior: Covilhã, 2020.
35. Parlamento Europeu Diretiva 2008/105/CE de 16 de Dezembro de 2008 relativa a normas de qualidade ambiental no domínio da política da água, que altera e

- subsequentemente revoga as Diretivas 82/176/CEE, 83/513/CEE, 84/156/CEE, 84/491/CEE e 86/280/CEE do Conselho, e que altera a Diretiva 2000/60/CE. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:02008L0105-20130913> (Data de Acesso 15/8/2023);
36. Decisão de Execução (EU) 2020/1161 da Comissão Europeia (4 de agosto de 2020) Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX%3A32020D1161> (Data de Acesso: 16/8/23)
 37. European Commission Information Platform for chemical Monitoring Available online: <https://ipchem.jrc.ec.europa.eu/#discovery> (Data de Acesso 01/07/2023).
 38. Serna-Galvis, E.A.; Botero-Coy, A.M.; Rosero-Moreano, M.; Lee, J.; Hernández, F.; Torres-Palma, R.A. An Initial Approach to the Presence of Pharmaceuticals in Wastewater from Hospitals in Colombia and Their Environmental Risk. *Water (Switzerland)* **2022**, *14*, doi:10.3390/w14060950.
 39. Nieto-Juárez, J.I.; Torres-Palma, R.A.; Botero-Coy, A.M.; Hernández, F. Pharmaceuticals and Environmental Risk Assessment in Municipal Wastewater Treatment Plants and Rivers from Peru. *Environ Int* **2021**, *155*, doi:10.1016/j.envint.2021.106674.
 40. Ribeiro, A.K.M. Método Para Avaliação Do Impacto Ambiental Da Implantação de Sistemas Integrados de Aproveitamento de Água Pluvial e Água Cinza Em Residências Unifamiliares a Partir Da Análise Do Ciclo de Vida. Obtenção do Grau de Doutor, Universidade Federal de Santa Catarina: Florianópolis, 2015.
 41. Saouter, E.; Aschberger, K.; Fantke, P.; Hauschild, M.Z.; Bopp, S.K.; Kienzler, A.; Paini, A.; Pant, R.; Secchi, M.; Sala, S. Improving Substance Information in USEtox®, Part 1: Discussion on Data and Approaches for Estimating Freshwater Ecotoxicity Effect Factors. *Environ Toxicol Chem* **2017**, *36*, 3450–3462, doi:10.1002/etc.3889.
 42. Rosenbaum, R.K.; Bachmann, T.M.; Gold, L.S.; Huijbregts, M.A.J.; Jolliet, O.; Juraske, R.; Koehler, A.; Larsen, H.F.; MacLeod, M.; Margni, M.; et al. USEtox - The UNEP-SETAC Toxicity Model: Recommended Characterisation Factors for Human Toxicity and Freshwater Ecotoxicity in Life Cycle Impact Assessment. *International Journal of Life Cycle Assessment* **2008**, *13*, 532–546, doi:10.1007/s11367-008-0038-4.

43. Rosenbaum, R.K.; Bachmann, T.M.; Gold, L.S.; Huijbregts, M.A.J.; Jolliet, O.; Juraske, R.; Koehler, A.; Larsen, H.F.; MacLeod, M.; Margni, M.; et al. USEtox - The UNEP-SETAC Toxicity Model: Recommended Characterisation Factors for Human Toxicity and Freshwater Ecotoxicity in Life Cycle Impact Assessment. *International Journal of Life Cycle Assessment* **2008**, 13, 532–546, doi:10.1007/s11367-008-0038-4.
44. José, D.; Baranda, M.; Da, M.; Ribeiro, S.; Carlos, D.; Ferreira, M.B.; Ao, A. Analysis Of The Influence Of Site-Specific Parameters In The Calculation Of Characterization Factors Associated With Chemical Substances Using The USEtox Model, Dissertação de Mestrado, Universidade de Coimbra, 2022
45. Hou, P.; Jolliet, O.; Zhu, J.; Xu, M. Estimate Ecotoxicity Characterization Factors for Chemicals in Life Cycle Assessment Using Machine Learning Models. *Environ Int* **2020**, 135, doi:10.1016/j.envint.2019.105393.
46. Surra, E.; Correia, M.; Figueiredo, S.; Silva, J.G.; Vieira, J.; Jorge, S.; Pazos, M.; Sanromán, M.Á.; Lapa, N.; Delerue-matos, C. Life Cycle and Economic Analyses of the Removal of Pesticides and Pharmaceuticals from Municipal Wastewater by Anodic Oxidation. *Sustainability (Switzerland)* **2021**, 13, doi:10.3390/su13073669.
47. Projeto FARMASENSE (NORTE-01-0247-FEDER-039957) – Inovações na deteção e tratamento de fármacos em águas residuais, 2019 Disponível em <http://www.wedotech.pt/pt-pt/farmasense/> (Data de Acesso: 1/2/2023).
48. European Commission Information Platform for Chemical Monitoring Disponível em: <https://ipchem.jrc.ec.europa.eu/#discovery> (Data de Acesso: Jul 1, 2023).
49. Davey, C.J.E.; Kraak, M.H.S.; Praetorius, A.; ter Laak, T.L.; van Wezel, A.P. Occurrence, Hazard, and Risk of Psychopharmaceuticals and Illicit Drugs in European Surface Waters. *Water Res* **2022**, 222, 118878, doi:10.1016/j.watres.2022.118878.
50. Kim, S.; Chen, J.; Cheng, T.; Gindulyte, A.; He, J.; He, S.; Li, Q.; Shoemaker, B.A.; Thiessen, P.A.; Yu, B.; et al. PubChem in 2021: New Data Content and Improved Web Interfaces. *Nucleic Acids Res* **2021**, 49, D1388–D1395, doi:10.1093/nar/gkaa971.
51. Wishart, D.S.; Feunang, Y.D.; Guo, A.C.; Lo, E.J.; Marcu, A.; Grant, J.R.; Sajed, T.; Johnson, D.; Li, C.; Sayeeda, Z.; et al. DrugBank 5.0: A Major Update to the

- DrugBank Database for 2018. *Nucleic Acids Res* **2018**, 46, D1074–D1082, doi:10.1093/nar/gkx1037.
52. USEPA, U.E.P.Agency. Ecological Structure Activity Relation-Ships (ECOSAR) Predictive Model v1.11. 2012.
 53. Vestel, J.; Caldwell, D.J.; Constantine, L.; D’Aco, V.J.; Davidson, T.; Dolan, D.G.; Millard, S.P.; Murray-Smith, R.; Parke, N.J.; Ryan, J.J.; et al. Use of Acute and Chronic Ecotoxicity Data in Environmental Risk Assessment of Pharmaceuticals. *Environ Toxicol Chem* **2016**, 35, 1201–1212, doi:10.1002/etc.3260.
 54. FASS Zolpidem HEXAL - Classification, Environmental Risk. Fass.se. Disponível em: <https://www.fass.se/LIF/product?nplId=20021217000151&userType=0> (Data de Acesso: 4/7/2023)
 55. VELLA, K. Commision Implementing Decision (EU) 2015/495 of 20 March 2015 establishing a watch list of substances for Union-wide monitoring in the field of water policy pursuant to Directive 2008/105/EC of the European Parliament and of the Council. Disponível em: <<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32015D0495&rid=4>>. (Data de Acesso: 25/6/23)
 56. Grung, M.; Heimstad, E.; Moe, M.; Schlabach, M.; Svenson, A.; Thomas, K.; Woldegiorgis, A. Human and Veterinary Pharmaceuticals, Narcotics, and Personal Care Products in the Environment; 2007 Statens forusensnugsitilsyn, 2325, 43-62; doi: 978-82-7655-524-0
 57. USEPA, U.E.P.Agency. Ecological Structure Activity Relation-Ships (ECOSAR) Predictive Model v1.11. 2012.
 58. Teixeira, M.; Almeida, Â.; Calisto, V.; Esteves, V.I.; Schneider, R.J.; Wrona, F.J.; Soares, A.M.V.M.; Figueira, E.; Freitas, R. Toxic Effects of the Antihistamine Cetirizine in Mussel *Mytilus Galloprovincialis*. *Water Res* **2017**, 114, 316–326, doi:10.1016/j.watres.2017.02.032.
 59. Caldwell, D.J.; Mastrocco, F.; Anderson, P.D.; Länge, R.; Sumpter, J.P. Predicted-No-Effect Concentrations for the Steroid Estrogens Estrone, 17 β -Estradiol, Estriol, and 17 α -Ethinylestradiol. *Environ Toxicol Chem* **2012**, 31, 1396–1406, doi:10.1002/etc.1825.

60. Khan, U.; Nicell, J. Human Health Relevance of Pharmaceutically Active Compounds in Drinking Water. *AAPS Journal* **2015**, 17, 558–585, doi:10.1208/s12248-015-9729-5.
61. Heckmann, L.H.; Callaghan, A.; Hooper, H.L.; Connon, R.; Hutchinson, T.H.; Maund, S.J.; Sibly, R.M. Chronic Toxicity of Ibuprofen to *Daphnia Magna*: Effects on Life History Traits and Population Dynamics. *Toxicol Lett* **2007**, 172, 137–145, doi:10.1016/j.toxlet.2007.06.001.
62. Murray-Smith, R.; Coombe, V.; Grönlund, M.; Waern, F.; Baird, J. Managing Emissions of Active Pharmaceutical Ingredients from Manufacturing Facilities: An Environmental Quality Standard Approach. *Integr Environ Assess Manag* **2012**, 8, 320–330, doi:10.1002/ieam.1268.
63. European Comission Joint Research Centre Technical Guidance Document on Risk Assessment in Support of Commission Directive 93/67/ EEC on Risk Assessment for New Notified Substances and Commission Regulation (EC) No. 1488/94 on Risk Assessment for Existing Substances. Part II. EUR 20418 EN/2. In European Chemicals Bureau; IfHaC, Protection (Ed.), 2003; Vol. Part II, pp. 7–179 ISBN EUR 20418 EN/2.
64. Ortiz de García, S.; García-Encina, P.A.; Irusta-Mata, R. The Potential Ecotoxicological Impact of Pharmaceutical and Personal Care Products on Humans and Freshwater, Based on USEtoxTM Characterization Factors. A Spanish Case Study of Toxicity Impact Scores. *Science of the Total Environment* **2017**, 609, 429–445, doi:10.1016/j.scitotenv.2017.07.148.
65. Li, Y.; Zhang, S.; Zhang, W.; Xiong, W.; Ye, Q.; Hou, X.; Wang, C.; Wang, P. Life Cycle Assessment of Advanced Wastewater Treatment Processes: Involving 126 Pharmaceuticals and Personal Care Products in Life Cycle Inventory. *J Environ Manage* **2019**, 238, 442–450, doi:10.1016/j.jenvman.2019.01.118.
66. Alfonsín, C.; Hospido, A.; Omil, F.; Moreira, M.T.; Feijoo, G. PPCPs in Wastewater – Studies., Update and Calculation of Characterization Factors for Their Inclusion in LCA. *J Clean Prod* **2014**, 83, 245–283, doi:https://doi.org/10.1016/J.JCLEPRO.2014.07.024.
67. Nyberg, O.; Rico, A.; Guinée, J.B.; Henriksson, P.J.G. Characterizing Antibiotics in LCA—a Review of Current Practices and Proposed Novel Approaches for

- Including Resistance. *International Journal of Life Cycle Assessment* **2021**, 26, 1816–1831, doi:10.1007/s11367-021-01908-y.
68. Caldwell, D. Sources of Pharmaceutical Residues in the Environment and Their Control. *Royal Society of Chemistry* **2016**, 41, 92–119.
 69. Jolliet O, Rosenbaum RK, Chapman PM, McKone TE, Margni MD, Scheringer M, van Straalen N, W.F. Establishing a Framework for Life Cycle Toxicity Assessment: Findings of the Lausanne Review Workshop. *Int J Life Cycle Assess* **2006**, 11, 209–212.
 70. Ligthart, T.N. TNO Environment, Energy and Process Innovation,. Netherlands 2004, pp. 46–47.
 71. Wilkinson, J.L., Boxall, A.B.A., Kolpin, D.W., Leung, K.M.Y., Lai, R.W.S., Galban- Malag, C., Adell, A.D., Mondon, J., Metian, M., Marchant, R.A., Bouzas-Monroy, A., Cuni-Sanchez, A., Coors, A., Carriquiriborde, P., Rojo, M., Gordon, C., Cara, M., Moermon, C.. Pharmaceutical Pollution of the World’s Rivers. Supplementary Material, S04. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2022**, 119, doi:<https://doi.org/10.1073/PNAS.2113947119/>

