



Universidade do Algarve  
Faculdade de Ciências e Tecnologia

**O impacto ambiental do consumo de medicamentos na qualidade da água:**

**Contributos para o seu estudo na região do Algarve**

**Patrícia Alexandra Costa Piassab**

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:

**Professora Doutora Isabel Ramalinho**

**Professor Doutor Luís Nunes**

2025



Universidade do Algarve  
Faculdade de Ciências e Tecnologia

**O impacto ambiental do consumo de medicamentos na qualidade da água:  
Contributos para o seu estudo na região do Algarve**

**Patrícia Alexandra Costa Piassab**

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:

**Professora Doutora Isabel Ramalinho**

**Professor Doutor Luís Nunes**

2025

**O impacto ambiental do consumo de medicamentos na qualidade da água:  
Contributos para o seu estudo na região do Algarve**

**Declaração de autoria de trabalho**

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

---

**Copyright© 2025** Patrícia Alexandra Costa Piassab

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

## **Agradecimentos**

Agradeço à minha orientadora, a Prof.<sup>a</sup> Doutora Isabel Ramalinho, que com sabedoria, alma e disponibilidade, sempre me apoiou e estimulou no desenvolvimento deste trabalho. O seu empenho e dedicação, foram essenciais para eu terminar este percurso.

Ao meu co-orientador, Prof. Doutor Luís Nunes, quero agradecer por ter desde logo aceite orientar a minha dissertação. Agradeço todo o profissionalismo e disponibilidade ao longo de todos estes meses.

Aos meus colegas de curso, Beatriz, Rogério e Bernardo, que apesar da diferença de idades me receberam como igual. Foi um privilégio partilhar esta caminhada convosco. A vossa energia e boa disposição tornaram, sem dúvida, os meus dias mais leves.

Por fim quero agradecer à minha família, em especial ao meu marido, por toda a compreensão e amor.

## Resumo

Este estudo teve como objetivo avaliar a relação entre o consumo de medicamentos e a presença de fármacos no ambiente aquático do Algarve, recorrendo a informação sobre padrões de utilização, práticas em contexto familiar e deteção em diferentes matrizes hídricas.

A análise do consumo entre 2014 e 2023 revelou padrões semelhantes aos observados a nível nacional e internacional, com aumento do uso de betabloqueadores, antiepiléticos e diuréticos, associado ao envelhecimento populacional e à maior prevalência de doenças crónicas. No grupo dos antidepressivos, observou-se uma mudança relevante nas práticas de prescrição: o citalopram registou uma diminuição progressiva, enquanto a sertralina e o escitalopram apresentaram um crescimento, de acordo com recomendações clínicas recentes. O consumo de ansiolíticos manteve-se estável, embora com um pico em 2020, coincidente com a pandemia de COVID-19.

No contexto doméstico, os dados de 2024 evidenciaram uma elevada presença de analgésicos e medicamentos de venda livre, em contraste com o predomínio de fármacos de uso crónico registado em 2014. Destaca-se ainda que cerca de metade da população continua a descartar medicamentos vencidos no lixo comum ou na sanita, constituindo uma fonte direta de poluição ambiental.

Na análise das águas, foram detetadas concentrações relevantes de carbamazepina, venlafaxina e irbesartan, confirmando a persistência de compostos resistentes às tecnologias convencionais de tratamento. Concentrações mais elevadas a jusante das ETAR e fenómenos de remoção negativa reforçam a complexidade dos processos de transformação no meio hídrico.

Os resultados obtidos evidenciam a importância de integrar políticas de saúde, educação da população e desenvolvimento tecnológico no tratamento de águas, de forma a reduzir o impacto da contaminação farmacêutica e proteger a qualidade dos recursos hídricos.

**Palavras-chave:** Fármaco; Contaminantes emergente; Água superficial; Água subterrânea; Água residual; Risco ambiental

## **Abstract**

*This study aimed to assess the relationship between pharmaceutical consumption and the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment of the Algarve, drawing on information regarding usage patterns, household practices, and detection in different water matrices.*

*The analysis of consumption between 2014 and 2023 revealed patterns like those observed nationally and internationally, with an increase in the use of beta-blockers, antiepileptics, and diuretics, associated with population ageing and a higher prevalence of chronic diseases. Within the antidepressant group, a relevant shift in prescribing practices was observed: citalopram showed a progressive decline, while sertraline and escitalopram increased, in line with recent clinical recommendations. The consumption of anxiolytics remained stable overall, although a peak was noted in 2020, coinciding with the COVID-19 pandemic.*

*At the household level, data from 2024 showed a high prevalence of analgesics and over-the-counter medicines, contrasting with the predominance of chronic-use drugs recorded in 2014. Notably, around half of the population continues to dispose of expired medicines in regular waste or toilets, constituting a direct source of environmental pollution.*

*In the water analysis, significant concentrations of carbamazepine, venlafaxine, and irbesartan were detected, confirming the persistence of compounds resistant to conventional treatment technologies. Higher concentrations downstream wastewater treatment plants (WWTP) and the occurrence of negative removal phenomena highlighted the complexity of transformation processes in the aquatic environment.*

*The findings underscore the importance of integrating public health policies, community education, and technological development in water treatment to reduce the impact of pharmaceutical contamination and safeguard the quality of water resources.*

**Keywords:** Pharmaceutical; Emerging contaminant; Surface water; Groundwater; Wastewater; Environmental risk

# ÍNDICE

Resumo .....	iii
<i>Abstract</i> .....	iv
ÍNDICE DE FIGURAS.....	vii
ÍNDICE DE TABELAS.....	viii
LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS.....	ix
1 INTRODUÇÃO .....	1
1.1 Contextualização do Tema .....	1
1.2 Objetivos.....	1
2 CONTAMINAÇÃO DO AMBIENTE AQUÁTICO POR FÁRMACOS .....	3
2.1 Disponibilidade e ciclo urbano da água .....	3
2.2 Contaminantes emergentes .....	4
2.3 Fontes de contaminação da água .....	6
2.4 Fármacos enquanto contaminantes emergentes .....	8
2.5 Enquadramento Legal .....	9
2.6 Fármacos detetados no ambiente aquático .....	11
2.6.1 Presença de fármacos em efluentes de ETAR .....	12
2.6.2 Presença de fármacos em águas fluviais.....	14
2.6.3 Presença de fármacos em águas estuarinas e em água do mar .....	15
2.6.4 Presença de fármacos em águas subterrâneas .....	16
2.6.5 Presença de fármacos em água potável .....	17
2.7 Avaliação do risco ambiental dos fármacos .....	23
2.8 Ecotoxicidade dos fármacos no ambiente aquático .....	26
2.9 Efeitos da contaminação da água na saúde humana .....	29
2.9.1 Ingestão de água contaminada.....	30
2.9.2 Consumo de alimentos contaminados .....	32
3 EVOLUÇÃO DO CONSUMO DE MEDICAMENTOS NO ALGARVE .....	34
3.1 Introdução.....	34
3.2 Metodologia .....	34
3.3 Resultados .....	36

4	ESTUDO DO ARMAZENAMENTO E DESCARTE DE MEDICAMENTOS NO ALGARVE .....	42
4.1	Introdução.....	42
4.2	Metodologia .....	43
4.3	Resultados .....	43
5	ESTUDO DA PRESENÇA DE MEDICAMENTOS EM ÁGUAS DO ALGARVE.....	46
5.1	Introdução.....	46
5.2	Metodologia .....	46
5.3	Resultados .....	47
6	DISCUSSÃO DOS RESULTADOS .....	51
7	CONCLUSÃO .....	55
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	57

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Representação esquemática do ciclo urbano da água .....	4
<b>Figura 2.</b> Esquema simplificado de classificação contaminantes emergentes. ..	5
<b>Figura 3.</b> Evolução das Listas de Vigilância da União Europeia no âmbito da Diretiva 2008/105/CE da Comissão.....	10
<b>Figura 4.</b> Resumo da 5. <sup>a</sup> Lista de Vigilância publicada pela Decisão de Execução (UE) 2025/439.....	11
<b>Figura 5.</b> Consumo de fármacos por substância ativa (gramas) no Algarve entre 2014 e 2023.....	37
<b>Figura 6.</b> Evolução do consumo de fármacos por grupo terapêutico (DHD) no Algarve entre 2014 e 2023.....	39
<b>Figura 7.</b> Grupos terapêuticos presentes nos agregados familiares do Algarve nos anos de 2014 e 2024. ....	44
<b>Figura 8.</b> Destino dos medicamentos fora do prazo de validade nos agregados familiares do Algarve nos anos de 2014 e 2024. ....	45
<b>Figura 9.</b> Consumo médio de fármacos (g) por substância ativa no Algarve nos anos de 2022 e 2023. ....	48
<b>Figura 10.</b> Concentração média (ng/L) de fármacos em efluentes de ETAR da região do Algarve. ....	49
<b>Figura 11.</b> Concentração média (ng/L) de fármacos em pontos a montante, no efluente e a jusante da ETAR de Loulé. ....	50

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Ocorrência de resíduos farmacêuticos em efluentes de ETAR, águas superficiais e subterrâneas e água potável. ....	19
<b>Tabela 2.</b> Fármacos com risco ambiental moderado a elevado em diferentes matrizes aquáticas e grupos tróficos sensíveis. ....	26
<b>Tabela 3.</b> Efeitos ecotoxicológicos observados em organismos aquáticos expostos a fármacos presentes em ambientes aquáticos.....	29
<b>Tabela 4.</b> Dados toxicológicos de sete fármacos frequentemente detetados em amostras de águas subterrâneas.. ....	32
<b>Tabela 5.</b> Consumo de fármacos por substância ativa (gramas) – 2014-2023. .	38
<b>Tabela 6.</b> Consumo de fármacos por grupo terapêutico e substância ativa (DHD) – 2014-2023.....	41
<b>Tabela 7.</b> Concentração média (ng/L) de fármacos em diferentes matrizes aquáticas do Algarve nos anos de 2022 e 2023. ....	47

## LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

AINE - Anti-inflamatório não esteroide

CE - Contaminantes emergentes

DDD - Dose diária definida

DHD - Dose diária definidas por 1000 habitantes por dia

ETA - Estação de Tratamento de Água

ETAR - Estação de Tratamento de Águas Residuais

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamentos e Produtos de Saúde, I.P.

MEC - Concentração ambiental medida

PNEC - Concentração prevista sem efeito

RQ - Quociente de risco

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Contextualização do Tema

O avanço do conhecimento científico e da capacidade tecnológica tem proporcionado expectativas de longevidade sem precedentes na história da humanidade, sendo os medicamentos elementos centrais na profilaxia, tratamento e diagnóstico das mais diversas patologias. Contudo, a par do seu inegável valor terapêutico, importa considerar os impactos ambientais associados à produção, utilização e eliminação de medicamentos, de modo a prevenir repercussões indesejáveis na Saúde Pública e nos ecossistemas (1). Esta questão assume especial relevância no contexto da disponibilidade e qualidade da água, uma vez que, nas últimas décadas, tem crescido a atenção dedicada aos contaminantes emergentes presentes nos meios hídricos, entre os quais se incluem os fármacos (2). Pela sua persistência, bioatividade e potenciais riscos ecotoxicológicos e para a Saúde Pública, estes compostos representam hoje um dos principais desafios ambientais. O Algarve, pela conjugação de fatores demográficos, turísticos e hídricos, constitui um contexto particularmente sensível e pertinente para a avaliação desta problemática.

## 1.2 Objetivos

Neste sentido, o presente trabalho teve como objetivo contribuir para o estudo do impacto ambiental do consumo de medicamentos na qualidade da água na região do Algarve, considerando informação relativa ao consumo de medicamentos, práticas de armazenamento e descarte nos agregados familiares da região e a presença de fármacos em diferentes matrizes hídricas.

De forma mais específica, pretendeu-se:

1. Caracterizar a evolução do consumo de medicamentos no Algarve, por grupos terapêuticos e substâncias ativas, com recurso a indicadores padronizados.
2. Analisar os padrões de armazenamento e descarte de medicamentos na população algarvia em dois momentos temporais
3. Avaliar a presença de fármacos em águas superficiais, subterrâneas e efluentes de ETAR do Algarve, nos anos de 2022 e 2023.

Dada a complexidade da presença de fármacos em sistemas hídricos e os riscos associados, tornou-se essencial proceder a uma revisão da literatura que permita compreender o estado atual do conhecimento, identificar as principais vias de entrada e acumulação destes compostos e avaliar os riscos ecotoxicológicos e de Saúde Pública. O Capítulo 2 – *Contaminação do Ambiente Aquático por Fármacos*, apresenta a síntese que sustenta e enquadra a análise realizada neste trabalho.

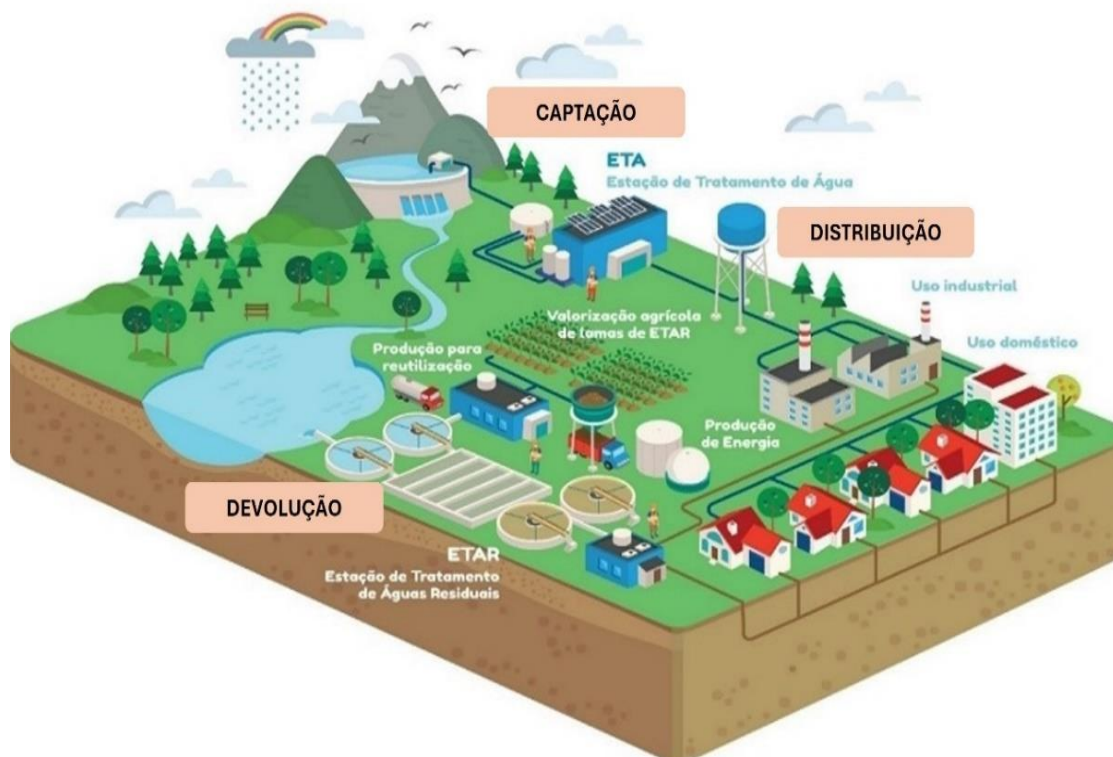
## **2 CONTAMINAÇÃO DO AMBIENTE AQUÁTICO POR FÁRMACOS**

### **2.1 Disponibilidade e ciclo urbano da água**

A disponibilidade e a distribuição de água em áreas urbanas são fortemente condicionadas pelo crescimento populacional e pela migração de populações rurais para os centros urbanos, resultando na sua expansão e no aumento do número de grandes cidades. A urbanização acarreta diversos desafios técnicos, ecológicos e sociais, sendo particularmente críticos o fornecimento de água potável e a gestão adequada das águas residuais, de modo a não comprometer os recursos hídricos nem o ambiente. Tradicionalmente, a captação de água doce tem-se baseado em recursos hídricos superficiais ou subterrâneos, enquanto as águas residuais são descarregadas a jusante em cursos de água ou no meio marinho (3).

Neste contexto, o ciclo urbano da água, representado na Figura 1, assume um papel central, sendo fundamental para assegurar o abastecimento de água potável em quantidade e qualidade, bem como para garantir a preservação dos recursos hídricos. Ao assegurar o tratamento adequado das águas residuais, antes da sua restituição ao ambiente, protege-se a biodiversidade, o equilíbrio ecológico e a Saúde Pública (4).

Este ciclo tem início com a captação de água em rios, albufeiras ou aquíferos. A água bruta é posteriormente conduzida para uma Estação de Tratamento de Água (ETA), onde é submetida a várias fases de tratamento e análises de controlo, com o objetivo de garantir o cumprimento dos parâmetros legais para consumo humano. Após o tratamento, a água é armazenada e distribuída até aos diversos locais de consumo. Depois de utilizada, a água passa a designar-se água residual e é encaminhada para uma Estação de Tratamento de Águas Residuais (ETAR). Nesta fase, é novamente tratada, de forma a garantir que a sua devolução ao meio hídrico não compromete a qualidade ambiental nem a saúde humana (4).

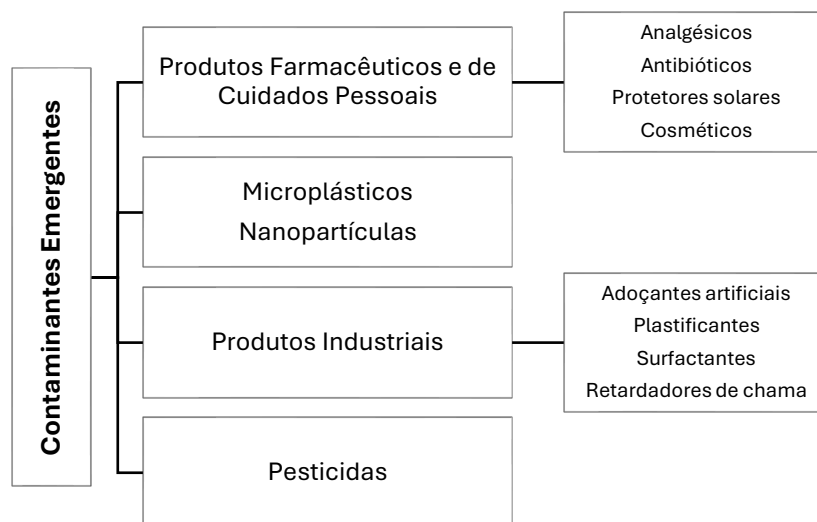


**Figura 1.** Representação esquemática do ciclo urbano da água, desde a captação em meio hídrico natural, passando pelo tratamento na ETA, distribuição para os diferentes usos (doméstico e industrial), até à recolha e tratamento das águas residuais na ETAR e respetiva devolução ao ambiente. *Adaptado de EPAL, 2025 (4).*

## 2.2 Contaminantes emergentes

Os contaminantes emergentes (CE) compreendem uma ampla gama de compostos naturais e sintéticos, entre os quais se destacam, produtos farmacêuticos, hormonas, produtos de higiene pessoal, pesticidas, adoçantes artificiais, ftalatos, surfactantes, plastificantes, microplásticos e nanopartículas (Figura 2) (5,6). Nas últimas décadas, a sua presença nos ecossistemas aquáticos tem vindo a suscitar uma maior atenção da comunidade científica, assim como, das entidades reguladoras. Isto porque, esta categoria de contaminantes inclui compostos que, embora não sejam abrangidos pela legislação ambiental vigente, têm sido detetados de forma recorrente em águas

residuais, superficiais, subterrâneas e potáveis, muitos destes com propriedades bioativas e potencial tóxico (3,7).



**Figura 2.** Esquema simplificado de classificação contaminantes emergentes.

A presença de CE no ambiente, reflete os padrões de consumo da sociedade, os quais variam em função da localização geográfica, da estação do ano ou de eventos específicos, como pandemias. No caso dos medicamentos, por exemplo, o uso de antibióticos tende a aumentar no inverno, devido à maior incidência de infeções respiratórias, enquanto crises sanitárias como a pandemia COVID-19, conduziram a um aumento na produção e utilização de vacinas, o que resultou no aumento de ingredientes farmacêuticos ativos nas águas residuais (8).

Apesar de muitos dos CE apresentarem tempos de semi-vida relativamente curtos, a sua introdução contínua no ambiente torna-os pseudopersistentes (6,8,9) e, o facto de alguns serem biologicamente ativos, estáveis, solúveis em água ou lipofílicos, favorece a sua absorção por organismos aquáticos e subsequente bioacumulação (10–12). Estes contaminantes são tipicamente detetados em concentrações que variam entre 1 ng/L e 100 µg/L, o que aliado à sua diversidade estrutural, suscita preocupações significativas do ponto de vista ecotoxicológico (3).

Devido à sua natureza emergente, estes compostos são, na maioria das vezes, difíceis de detetar e rastrear, o que contribui para que fiquem fora dos programas de monitorização atuais (13). A falta de controlo sobre estas substâncias é motivo de preocupação, especialmente quando não existe uma regulamentação clara que oriente a sua gestão. Um dos grandes desafios está no facto de ainda existirem poucos estudos que explorem a fundo a sua toxicidade, tanto para o ambiente, como para a saúde humana, o que dificulta a compreensão dos seus efeitos reais (14). Por outro lado, muitos destes compostos, originam subprodutos durante a sua degradação, cujas propriedades físico-químicas continuam, em grande parte, por identificar (15).

A exposição humana a CE, mesmo quando ocorre em concentrações baixas, pode interferir com processos biológicos fundamentais e tem sido associada a efeitos adversos para a saúde. Alguns destes compostos atuam como desreguladores endócrinos, devido à sua semelhança estrutural com hormonas naturais, enquanto outros, têm sido associados a efeitos mutagénicos e carcinogénicos, incluindo o desenvolvimento de cancros como o da mama e da próstata (16).

### **2.3 Fontes de contaminação da água**

A contaminação da água por CE tem vindo a intensificar-se a nível global, sendo atualmente reconhecida como uma preocupação ambiental emergente, não só pelos seus efeitos ecotoxicológicos significativos, mas também pelos potenciais impactos na saúde humana (17). A introdução dos CE nos sistemas aquáticos ocorre por diversas vias, nomeadamente, por descargas de águas residuais urbanas e hospitalares, escoamento agrícola, efluentes industriais, lixiviados de aterros, escoamento urbano, descarte inadequado de medicamentos e excreção metabólica (3,8). Entre estas fontes, destaca-se o contributo das ETAR, cujos efluentes, mesmo após tratamento, continuam a ser uma via significativa de introdução de fármacos no meio aquático. Para além disso, a aplicação de lamas

das ETAR em solos agrícolas, as atividades agropecuárias e a aquacultura representam também rotas relevantes de contaminação (8,12,18).

Após a administração, os produtos farmacêuticos são metabolizados e excretados através da urina e das fezes, tanto na sua forma original, como sob a forma de metabolitos. Deste modo, as águas residuais não tratadas, bem como os efluentes das ETAR, constituem importantes vias de entrada de fármacos no ambiente aquático (19). As ETAR baseadas no processo de lamas ativadas, foram originalmente projetadas para reduzir a carga de poluentes orgânicos solúveis, sólidos suspensos e matéria floculada, de modo a garantir efluentes com qualidade aceitável antes da sua descarga no ambiente. No entanto, esta tecnologia não se revela eficaz na remoção de microcontaminantes, dada a sua elevada diversidade química, natureza persistente e as concentrações geralmente muito baixas em que estes compostos se encontram nas águas residuais (20).

Diversos estudos têm demonstrado que os tratamentos convencionais de águas residuais não foram concebidos para remover eficazmente CE, registando taxas de eliminação frequentemente inferiores a 10% (21). Esta dificuldade está relacionada com a complexidade química destes compostos, bem como, com a sua variabilidade estrutural e funcional, que limitam a eficácia dos processos convencionais (22). Como resultado, muitos CE são libertados nos corpos de água recetores, podendo persistir no ambiente durante longos períodos e, em alguns casos, aumentar a sua toxicidade (12). Esta situação é particularmente preocupante quando estas massas de água são utilizadas como fontes para a captação de água potável (23).

Oluwole *et al.* (2020) realizaram uma revisão detalhada sobre os processos de tratamento utilizados para remover fármacos e produtos de cuidado pessoal das águas residuais, destacando a persistência de muitos destes compostos após o tratamento convencional (24). Os autores salientam a necessidade do uso de tecnologias mais avançadas para aumentar a eficiência da remoção destes contaminantes. A esta problemática, acresce que, em determinadas realidades,

particularmente em países com infraestruturas saneamento insuficientes, os efluentes provenientes de unidades hospitalares são descarregados diretamente em cursos de água, o que pode originar impactos significativos, tanto ecológicos como para a Saúde Pública (22,23,25,26).

## 2.4 Fármacos enquanto contaminantes emergentes

Os fármacos distinguem-se dos contaminantes industriais por apresentarem características específicas. A maioria destes compostos apresenta uma massa molecular inferior a 500 Da (27) e, de acordo com Rivera-Utrilla *et al.* (2013), podemos destacar as seguintes características em relação aos fármacos (11):

- a) **Variabilidade estrutural e funcional:** podem ser constituídos por moléculas de grandes dimensões e elevada complexidade química, que variam amplamente em peso molecular, estrutura, funcionalidade e forma;
- b) **Polaridade e dependência do pH:** geralmente são moléculas polares com mais do que um grupo ionizável. O grau de ionização e as suas propriedades físico-químicas dependem do pH do meio. Muitos destes compostos são lipofílicos e alguns apresentam solubilidade moderada em água;
- c) **Persistência no ambiente:** fármacos como a eritromicina, a ciclofosfamida, o naproxeno e o sulfametoxazol, podem persistir no ambiente por mais de um ano. Outros, como o ácido clofíbrico, podem manter-se durante vários anos e tornar-se biologicamente ativos por acumulação;
- d) **Transformações após administração:** após a administração, estas moléculas são absorvidas, distribuídas no organismo e sujeitas a reações metabólicas que podem modificar a sua estrutura química.

Adicionalmente, após a sua utilização em humanos ou animais, os fármacos são eliminados para o ambiente sob a forma de compostos inalterados ou

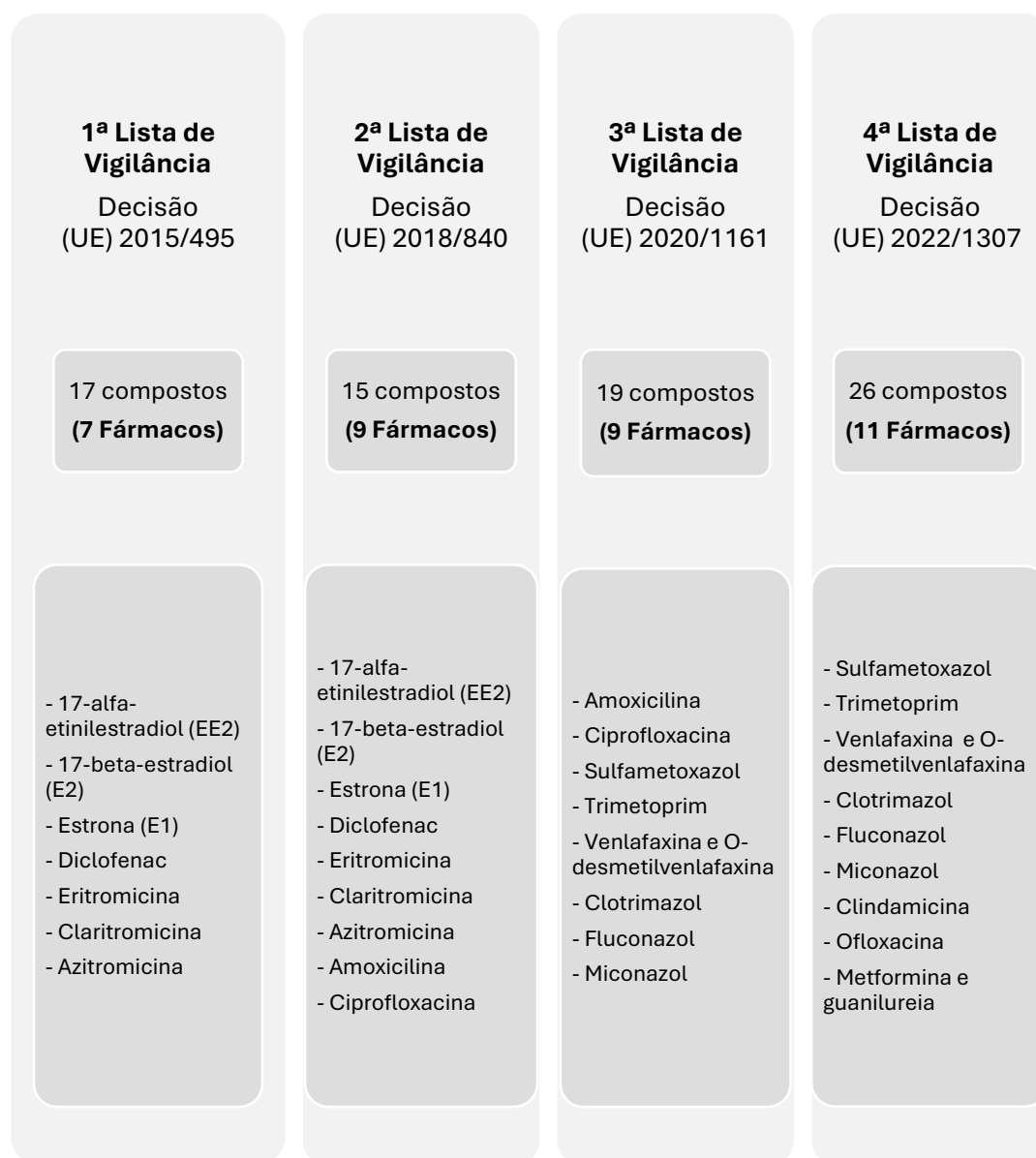
metabolizados, através de processos de excreção. Esta libertação contínua, contribui para a presença recorrente destes contaminantes nos efluentes e, conseqüentemente, nos ecossistemas aquáticos (11). De acordo com Patel *et al.* (2019), a concentração de fármacos no ambiente aquático segue, geralmente, a seguinte ordem decrescente: efluentes industriais > efluentes hospitalares > efluentes de ETAR > águas superficiais > águas subterrâneas > água potável (10).

## 2.5 Enquadramento Legal

A Diretiva Quadro da Água (2000/60/CE) do Parlamento Europeu e do Conselho (28) estabelece um quadro de ação comunitária no domínio da política da água da União Europeia, com o objetivo de proteger e melhorar a qualidade das águas superficiais e subterrâneas. A presente diretiva visa alcançar o "bom estado" das massas de água, através da gestão integrada das bacias hidrográficas. No âmbito do seu artigo 16.º, estabelece ainda a criação de uma lista de substâncias prioritárias, cuja implementação foi concretizada através da Diretiva 2008/105/CE, de 16 de dezembro de 2008, do Parlamento Europeu e do Conselho, relativa às Normas de Qualidade Ambiental (29). Posteriormente, a Diretiva 2013/39/UE do Parlamento Europeu e do Conselho (30), veio atualizar este enquadramento, introduzindo o conceito de lista de vigilância (*watch list*), com o objetivo de monitorizar substâncias com potencial impacto ambiental. Esta lista é revista de dois em dois anos, em conformidade com o disposto na Diretiva 2008/105/CE.

A lista de vigilância inclui substâncias, em relação às quais a informação disponível, indique que podem representar um risco significativo para o meio aquático, ou por intermédio deste, mas cujos dados de monitorização sejam insuficientes para se chegar a uma conclusão quanto ao risco real que representam. Substâncias altamente tóxicas, mas nunca ou raramente monitorizadas, devem ser incluídas, prestando especial atenção aos poluentes emergentes (31).

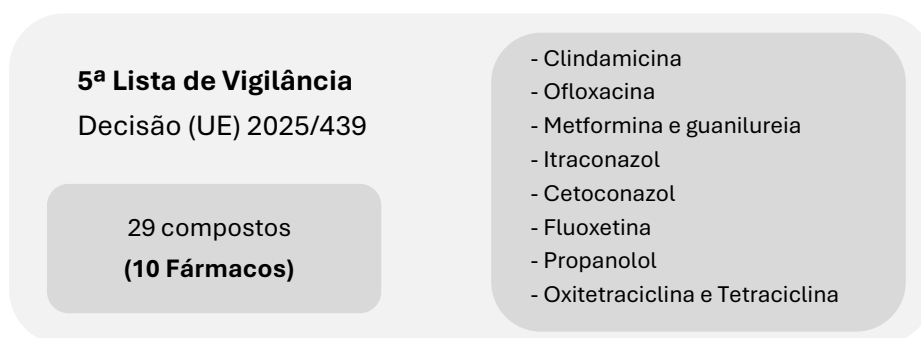
A primeira lista de vigilância (Figura 3), foi estabelecida na Decisão de Execução (UE) 2015/495 da Comissão (32) e compreendia dez substâncias ou grupos de substâncias a monitorizar, tendo sido posteriormente atualizada em 2018, 2020 e 2022 por meio das Decisões de Execução (UE) 2018/840, (UE) 2020/1161 e (UE) 2022/1307 da Comissão, respetivamente (33–35).



**Figura 3.** Evolução das Listas de Vigilância da União Europeia no âmbito da Diretiva 2008/105/CE da Comissão.

Em 2023, a Comissão recolheu dados sobre uma série de outras substâncias que poderiam ser incluídas na lista de vigilância. O antidepressivo fluoxetina, o

propranolol e os antibióticos oxitetraciclina e tetraciclina foram identificados como candidatos adequados. Na sequência dessa avaliação, foi publicada a Decisão de Execução (UE) 2025/439 (31), que estabelece a quinta lista de vigilância (Figura 4), atualmente em vigor desde 23 de março de 2025.



**Figura 4.** Resumo da 5.<sup>a</sup> Lista de Vigilância publicada pela Decisão de Execução (UE) 2025/439.

A inclusão dos novos produtos farmacêuticos foi coerente com a Abordagem Estratégica da União Europeia relativa aos Produtos Farmacêuticos no Ambiente, e a integração dos dois antibióticos alinha-se com o Plano de Ação Europeu Uma Só Saúde contra a Resistência aos Agentes Antimicrobianos (31). Contudo, apesar destes avanços, a maioria dos FÁRMACOS continua a não ser monitorizada de forma sistemática e permanece fora do âmbito das obrigações legais vinculativas (13). Por outro lado, embora a Diretiva 2008/105/CE preveja a atualização periódica da Lista de Vigilância, não estabelece limites máximos admissíveis para a maioria destes compostos (11) e, no caso específico dos fármacos, estes compostos ainda não têm valores-limite definidos.

## 2.6 Fármacos detetados no ambiente aquático

A presença de fármacos tem sido confirmada em diferentes compartimentos ambientais, destacando-se fármacos de várias classes terapêuticas, como

antibióticos, analgésicos, anti-inflamatórios, anti-hipertensores, beta bloqueadores adrenérgicos, antidepressivos, antiepiléticos, contraceptivos hormonais, antidislipidémicos, anticoagulantes, antifúngicos e fármacos antineoplásicos (8,36). No que respeita ao ambiente aquático, de um modo geral, têm sido detetados resíduos farmacêuticos nas principais tipologias de água, refletindo a sua persistência e mobilidade no ambiente. No âmbito desta dissertação, foram analisados diversos artigos científicos (7,22,23,37–40,40–49) que reportam a ocorrência de fármacos em distintos contextos hídricos, abrangendo águas residuais, rios, aquíferos e zonas costeiras. Os dados recolhidos encontram-se organizados de forma sistematizada na Tabela 1, que resume a informação obtida na revisão efetuada.

### **2.6.1 Presença de fármacos em efluentes de ETAR**

Os efluentes provenientes de ETAR representam uma das principais vias de entrada de fármacos no ambiente aquático. Muitos destes compostos revelam elevada persistência, resistindo aos processos convencionais de remoção aplicados durante o tratamento. As concentrações de fármacos nas águas residuais tratadas dependem de diversos fatores, nomeadamente, da composição do afluente, da eficiência de remoção e desempenho da ETAR, da estação do ano e da localização geográfica (12). Entre os diferentes fármacos identificados nas ETAR, é possível observar comportamentos distintos: alguns, como o diclofenac e o sulfametoxazol, tendem a apresentar características recalcitrantes, permanecendo nas águas tratadas em concentrações relevantes (até 3.202 ng/L) (12). Outros, como o paracetamol, que representa um dos fármacos mais abundante nos afluentes das ETAR, o ibuprofeno e o naproxeno, são mais eficientemente removidos, com taxas superiores a 95% (12). No entanto, há também registos de remoção negativa, situação em que a concentração de determinados compostos no efluente tratado supera a do afluente. Este fenómeno, observado por Kasprzyk-Hordern et al. (2009), foi reportado para substâncias como o diclofenac, a eritromicina, a carbamazepina

e a sulfasalazina, sendo atribuído à possível hidrólise de conjugados excretados ou à reconversão de metabolitos durante o tratamento biológico (38). Estes casos ilustram a complexidade dos processos envolvidos e a limitação dos sistemas convencionais na eliminação completa de alguns fármacos. Adicionalmente, alguns compostos, como o paracetamol e o ibuprofeno, demonstram variações sazonais na sua ocorrência, com concentrações mais elevadas detetadas nos meses de outono e inverno. Estas flutuações estão geralmente associadas ao aumento do consumo de medicamentos durante as épocas mais frias, em resposta à maior incidência de constipações e gripes (12).

A par dos compostos anteriormente referidos, outros fármacos têm sido igualmente identificados em águas residuais tratadas, com concentrações que, apesar de variáveis, podem revelar persistência significativa. A carbamazepina e a venlafaxina, por exemplo, foram detetadas em efluentes de ETAR portuguesas com valores até 245 ng/L e 4.596 ng/L, respetivamente (23,39). No grupo dos antidepressivos, a fluoxetina destaca-se pelo seu potencial de risco ecológico, mesmo em concentrações reduzidas, devido à sua elevada bioatividade (40). Entre os antibióticos, a claritromicina e a ciprofloxacina foram quantificadas em efluentes de ETAR com concentrações máximas de 192 ng e 245 ng/L, respetivamente (23,39). A claritromicina, em particular, demonstrou persistência mesmo após a aplicação de tratamentos avançados, um padrão que foi igualmente observado com a azitromicina e a eritromicina, frequentemente detetadas em águas tratadas em concentrações relevantes (48). Também no grupo dos antidiabéticos, compostos como o gemfibrozil e o bezafibrato se mantiveram presentes nos efluentes tratados, com valores até 1.018 ng/L e 1.391 ng/L, respetivamente (23,38,50). Por fim, no grupo dos beta bloqueadores adrenérgicos, o atenolol, o metoprolol e o propanolol, foram quantificados com concentrações que atingiram os 33.106 ng/L, reforçando a evidência da persistência de determinados fármacos mesmo após o tratamento convencional das águas (23,38,50).

## 2.6.2 Presença de fármacos em águas fluviais

A influência das ETAR na contaminação dos recursos fluviais por produtos farmacêuticos tem sido evidenciada em diversos estudos. Por exemplo, Huerta et al. (2016) analisaram a presença de fármacos num rio espanhol antes e depois da descarga de uma ETAR, tendo verificado que quatorze compostos não foram detetados a montante. Este resultado confirmou que a estação de tratamento em questão foi a principal fonte de contaminação do rio (41). De forma semelhante, em Portugal, Paíga et al. (2016) avaliaram a presença de vinte e sete fármacos no rio Lis e em efluentes de duas ETAR descarregadas nesse meio hídrico. Foram identificadas concentrações que atingiram 615 µg/L nos afluentes, 3,3 µg/L nos efluentes e 1,3 µg/L na água do rio. Neste estudo, a presença de fármacos foi verificada ao longo de todo o curso do rio, sendo que as concentrações mais elevadas ocorreram junto à foz. As principais fontes de contaminação identificadas foram os efluentes das ETAR, as descargas de águas residuais não tratadas e a atividade pecuária (39).

Entre os fármacos mais frequentemente identificados em águas fluviais, destacam-se o diclofenac, a carbamazepina, o ibuprofeno, a sulfametoxazol e o paracetamol (7,22,23,38,40–43). O diclofenac, em particular, foi detetado em múltiplos estudos realizados em Portugal, Espanha, Reino Unido, África do Sul e no México (7,23,38–42,50), com níveis que atingiram perto de 1.500 ng/L. A carbamazepina também tem sido repetidamente detetada em rios de diferentes regiões geográficas. Em Portugal, foi identificada em concentrações que variaram entre os 31,7 (39) e os 214 ng/L (40). No caso do sulfametoxazol, os valores registados oscilaram entre algumas dezenas e várias centenas de ng/L, com destaque para os 1.013 ng/L verificados em águas sul africanas (7,23,38,39,42,44,50). Outro exemplo relevante é o tramadol, analgésico opioide, identificado em diversos rios com níveis bastante elevados, nomeadamente no Reino Unido, onde ultrapassou a concentração média de 3.500 ng/L (38). Em relação a antidepressivos, a venlafaxina destacou-se pelas concentrações mais elevadas, ultrapassando os 100 ng/L (7,39). Outros compostos como a fluoxetina, o citalopram e a sertralina foram também identificados em diferentes

águas fluviais (23,39,40,42). No grupo dos antilipídicos, embora não estejam entre os mais frequentes, fármacos como o gemfibrozil e o bezafibrato foram identificados com valores entre 9 e 446 ng/L (23,38,40–42,50). Entre os fármacos anti-hipertensores, cuja presença em águas é cada vez mais documentada, destacam-se o irbesartan (554,4 ng/L) e o valsartan (924,7 ng/L) (42), já no grupo dos beta-bloqueadores adrenérgicos, o atenolol e o propranolol foram detetados em águas fluviais nas concentrações máximas de 560 e 74 ng/L, respetivamente (38).

### **2.6.3 Presença de fármacos em águas estuarinas e em água do mar**

A presença de fármacos em águas marinhas, reflete a transferência contínua de contaminantes a partir de sistemas fluviais e de descargas diretas provenientes de estações de tratamento de águas residuais. Apesar da maior capacidade de diluição do ambiente costeiro, diversos fármacos têm sido identificados em estuários e zonas marinhas, revelando a persistência destes poluentes mesmo após a sua dispersão. No estuário do rio Douro foram identificados seis fármacos, destacando-se a carbamazepina, presente em 100% das amostras, com concentrações até 178 ng/L. Também foram detetados os antibióticos sulfametoxazol (até 53,3 ng/L) e trimetoprim (até 15,7 ng/L), o metabolito ativo do fenofibrato (ácido fenofíbrico) na concentração máxima de 70,3 ng/L, o beta bloqueador propranolol e o ansiolítico diazepam, estes últimos em concentrações inferiores a 4 ng/L (44). Neste estudo, levado a cabo por Madureira et al. (2010), as concentrações mais elevadas de fármacos, foram detetadas nas amostras recolhidas junto a uma ETAR próxima do estuário do rio Douro, o que indica a influência das descargas urbanas na contaminação da água estuarina. Outro estudo (43) reportou a presença de treze fármacos no estuário do rio Arade, com destaque para a teofilina quantificado até 186 ng/L, o paracetamol, que atingiu concentrações até 88 ng/L, e a carbamazepina, detetada com níveis de até 31 ng/L. Foram ainda identificados anti-inflamatórios não esteroides (AINE) (diclofenac, ibuprofeno e naproxeno), antidepressivos e ansiolíticos, entre outros

compostos. Os autores observaram concentrações mais elevadas junto à zona de descarga da ETAR, o que pode confirmar, mais uma vez, a origem urbana da contaminação e a persistência destes compostos neste ecossistema (43).

Em ambientes marinhos, a presença de diversos fármacos tem sido confirmada em zonas costeiras influenciadas por descargas urbanas. Entre os fármacos detetados destacam-se o paracetamol, ibuprofeno, naproxeno, diclofenac, carbamazepina, gemfibrozil, citalopram e venlafaxina. Adicionalmente, foram identificados antibióticos, como a claritromicina e a azitromicina, bem como anti-hipertensores, nomeadamente o valsartan e o irbesartan, embora estes últimos tenham sido encontrados em concentrações mais reduzidas (Tabela 1) (23,43).

Em conjunto, estes estudos evidenciam que compostos como a carbamazepina, o paracetamol, o diclofenac, o ibuprofeno e outros pertencentes aos grupos dos antidepressivos e ansiolíticos são detetados em águas estuarinas e marinhas. A sua presença foi associada, em todos os casos, à proximidade de descargas provenientes de estações de tratamento de águas residuais, refletindo a persistência destes compostos ao longo do sistema de tratamento (23,43,44). Esta persistência justifica a preocupação expressa pelos autores, que referem que, apesar de os níveis individuais encontrados não sugerirem riscos de toxicidade aguda, a presença de misturas de diferentes fármacos poderá representar um fator de relevância do ponto de vista toxicológico (44).

#### **2.6.4 Presença de fármacos em águas subterrâneas**

À medida que os recursos de água superficial se tornam progressivamente mais escassos e a sua qualidade se degrada a nível global, as águas subterrâneas ganham um papel cada vez mais central no abastecimento de água doce. De acordo com as Nações Unidas (51), cerca de metade da água extraída mundialmente para uso doméstico tem origem em aquíferos. Neste contexto, a contaminação destas reservas por fármacos assume particular relevância. Entre

os principais fatores apontados como sendo responsáveis pela presença de fármacos em águas subterrâneas, encontram-se a infiltração de águas residuais não tratadas, a ausência ou ineficácia dos sistemas de drenagem de águas residuais e a elevada permeabilidade dos solos (45,46,49).

Tal como verificado nas águas superficiais, entre os compostos mais frequentemente detetados em águas subterrâneas, encontram-se a carbamazepina, o diclofenac e o paracetamol, identificados com concentrações bastante elevadas (45,46,49). A carbamazepina, em particular, destaca-se pela sua persistência ambiental, sendo apontada como um possível indicador da presença de águas residuais urbanas (49). No que respeita a antibacterianos, nos estudos analisados foram identificados dez antibióticos abrangendo várias subclasses terapêuticas, nomeadamente sulfonamidas, quinolonas e macrólidos. Destacam-se as elevadas concentrações observadas para a sulfanilamida (612 ng/L), o trimetoprim (408 ng/L) e o sulfametoxazol (232 ng/L) (46). A lista de fármacos identificados em águas subterrâneas inclui ainda fármacos como o ibuprofeno, o gemfibrozil, a metformina e o fluconazol (45,46,49).

### **2.6.5 Presença de fármacos em água potável**

No estudo conduzido por Mambo et al. (2024), realizado em 70 estações de tratamento de água potável na Coreia do Sul, foram identificados trinta fármacos em amostras de água bruta, dos quais, dezassete persistiram após o tratamento, revelando a insuficiência dos processos convencionais para a remoção completa destes contaminantes. As concentrações médias destes compostos variaram de 0,022 para fexofenadina a 40,1 ng/L para o telmisartan . Os compostos mais frequência de deteção incluíram o fluconazol (94%), a claritromicina (61%), a carbamazepina (51%), o telmisartan (54%) e o valsartan (84%) com concentrações máximas de 19,2 ng/L, 0,46 ng/L, 22,2 ng/L, 532 ng/L e 44,4 ng/L, respetivamente (48).

Resultados muito semelhantes foram observados por Gros et al. (2012) em amostras de água potável recolhidas da rede de distribuição em Espanha, onde foram detetados quinze fármacos. Embora as concentrações médias se mantivessem abaixo dos 13 ng/L, a presença de substâncias como ibuprofeno (5 ng/L), carbamazepina (2 ng/L), atorvastatina (1 ng/L) e sulfametoxazol (0,5 ng/L), confirma a persistência de fármacos mesmo após múltiplas etapas de tratamento. A deteção de valsartan (13 ng/L) e de losartan (5 ng/L), reflete ainda o impacto da elevada prevalência de doenças cardiovasculares e do conseqüente uso contínuo destes medicamentos pela população (23).

Em Portugal, um estudo conduzido por Gaffney et al. (2015), investigou a presença de trinta e um fármacos no sistema de abastecimento de água potável da EPAL (Empresa Portuguesa das Águas Livres SA). De um modo geral, os níveis de produtos farmacêuticos detetados em fontes de água e em água potável não excederam 50 ng/L e, dos fármacos analisados, apenas a carbamazepina, o atenolol, a eritromicina e três sulfonamidas (sulfadiazina, sulfapiridina e sulfametoxazol) foram quantificados nas amostras de água potável. A carbamazepina evidenciou a maior disseminação entre os fármacos identificados, estando presente em 96% das amostras de água. Esses resultados podem ser explicados pelo fato do cloro usado nas ETA da EPAL não reagir com a carbamazepina, mas reagir seletivamente com produtos farmacêuticos que possuem ligações ricas em elétrões, como as sulfonamidas (47).

**Tabela 1.** Ocorrência de resíduos farmacêuticos em efluentes de ETAR, águas superficiais e subterrâneas e água potável.

CLASSE   GRUPO TERAPÊUTICA(O)	FÁRMACO	EFLUENTES DE ETAR		ÁGUAS FLUVIAIS		ÁGUAS ESTUARINAS E MARINHAS		ÁGUAS SUBTERRÂNEAS		ÁGUA POTÁVEL	
		Intervalo de concentração (ng/L)	Referências	Intervalo de concentração (ng/L)	Referências	Intervalo de concentração (ng/L)	Referências	Intervalo de concentração (ng/L)	Referências	Concentração Média (ng/L)	Referências
AINE	Ácido acetilsalicílico	< 3 – 85	(38)	< 0,5 – 36	(38)	--	--	--	--	--	--
	Ácido mefenâmico	< 5 – 1.269	(38)	< 0,3 – 33	(38)	--	--	431,06 – 2.513,92	(45)	--	--
	Ácido salicílico	<MQL – 61.259	(23,38,39,50)	< 0,3 – 422	(7,23,38,39,50)	2	(23)	< 3 – 25.000,23	(45,49)	2	(23)
	Cetoprofeno	< MDL – 233	(39)	<MDL – 330,3	(39,42)	--	--	18,90 – 98,7	(46)	--	--
	Diclofenac	6 – 3.202	(23,37–39,50)	< 0,5 – 1.461,5	(7,23,38– 42,50)	4 – 52	(23,43)	<1,50 – 496	(45,46,4 9)	--	--
	Ibuprofeno	< MDL – 6.328	(37–39)	< MDL – 1.317	(38,39,42,50)	9 – 28	(23,43)	38,80 – 342	(46)	5	(23)
	Indometacina	150 – 305	(50)	19 – 33	(50)	3	(23)	--	--	6	(23)
	Naproxeno	< MDL – 3.504	(23,37–39,50)	732 – 4.880	(23,38,39,42,5 0)	7 – 156	(23,43)	--	--	0,05	(48)
Analgésicos	Codeína	1.457 – 32.295	(38)	< 1,5 – 529	(42)	--	--	--	--	--	--
	Fenazona	--	--	< 65	(7)	--	--	--	--	--	--
	Paracetamol	< MDL – 24.525	(23,37–39,50)	< 1,5 – 1.464	(7,23,38,39,42, 50)	19 – 88	(23,43)	< 5 – 4.689	(45,46,4 9)	--	--
	Tramadol	12.779 – 97.616	(38)	46 – 5.970	(7,38,42)	--	--	11,7 – 55,6	(46)	0,073	(48)
Ansiolíticos	Alprazolam	< MDL	(23)	--	--	0 – 1	(23,43)	--	--	--	--
	Diazepam	< MDL – 45,5	(23,39)	< MDL	(23)	< MDL – 2	(23,43)	--	--	< MDL 0,0047	(23) (48)
	Lorazepam	< MDL	(23)	< MDL – < 65	(7,23)	--	--	--	--	--	--
	Nordazepam	--	--	--	--	1 – 3	(43)	--	--	--	--

**Tabela 1.** Ocorrência de resíduos farmacêuticos em efluentes de ETAR, águas superficiais e subterrâneas e água potável.

CLASSE   GRUPO TERAPÊUTICA(O)	FÁRMACO	EFLUENTES DE ETAR		ÁGUAS FLUVIAIS		ÁGUAS ESTUARINAS E MARINHAS		ÁGUAS SUBTERRÂNEAS		ÁGUA POTÁVEL	
		Intervalo de concentração (ng/L)	Referências	Intervalo de concentração (ng/L)	Referências	Intervalo de concentração (ng/L)	Referências	Intervalo de concentração (ng/L)	Referências	Concentração Média (ng/L)	Referências
Antibióticos	Ácido nalidíxico	--	--	--	--	--	--	12,75 - 16,07	(45)	--	--
	Azitromicina	21,5 – 170	(23,39)	5 – 35,66	(7,23,39,40,42)	41	(23)	--	--	< MDL	(23)
	Ciprofloxacina	179 – 245	(23,39)	< MDL – 88,7	(7,23,39)	< MDL	(23)	--	--	--	--
	Claritromicina	26,8 – 192	(23,39)	< MDL – 235,5	(7,23,39,40,42)	< MDL	(23)	32,5 – 90,1	(45,46)	0,12	(47)
	Clindamicina	34	(23)	< 65	(7)	--	--	--	--	--	--
	Cloranfenicol	< 6 – 452	(38)	< 2 – 40	(38)	--	--	--	--	--	--
	Eritromicina	< MDL – 10.025	(23,38)	< MDL – 121	(7,23,38,40)	< MDL	(23)	--	--	5,69	(47)
	Flumequina	--	--	--	--	--	--	9,01 – 15,98	(45)	--	--
	Lincomicina	--	--	--	--	--	--	19,1 – 62,8	(46)	--	--
	Metronidazol	60 – 1.583	(23,38)	< 1,5 – 24	(7,38)	--	--	--	--	--	--
	Ofloxacina	191	(23)	33	(23)	25	(23)	1,08 – 2,63	(45)	--	--
	Sulfadiazina	< MDL – 59	(37)	--	--	--	--	--	--	--	--
	Sulfametazina	--	--	123	(39)	--	--	--	--	--	--
	Sulfametoxazol	4 – 1.215	(23,37,39,50,52)	< 0,5 – 1.013,2	(7,23,38,39,42,44,50)	79	(23)	1,56 – 232	(45,46)	0,5	(23)
	Sulfametoxipiridazina	--	--	--	--	--	--	5,83 – 6,1	(45)	--	--
	Sulfanilamida	--	--	--	--	--	--	52 – 612	(46)	--	--
	Sulfapiridina	94 – 1.112	(38,39)	< 2 – 59	(35,36)	--	--	10,84 – 13,32	(45)	--	--
Tetraciclina	--	--	--	--	< MDL	(23)	--	--	--	--	
Trimetoprim	22,2 – 6.796	(23,38,39,50)	< 0,5 – 898,7	(7,23,38,39,42,44,50)	3	(23)	12 – 408	(45,46)	--	--	
Antidepressivos	Amitriptilina	53 – 5.143	(38)	< 0,5 – 9	(38)	1 – 2	(43)	--	--	--	--
	Citalopram	49 – 67,4	(23,39)	5 – 52,97	(23,39,40)	11	(23)	--	--	--	--
	Desvenlafaxina	--	--	174,9	(42)	--	--	--	--	--	--
	Fluoxetina	11,3 – 34	(39)	2,01 – 109,2	(39,40,42)	1 – 2	(43)	--	--	--	--
	Paroxetina	25 – 25,5	(23,39)	< MDL – 25,6	(23,39)	--	--	--	--	--	--
	Sertralina	< MDL	(39)	< MDL – 23,3	(39,40)	--	--	--	--	--	--

**Tabela 1.** Ocorrência de resíduos farmacêuticos em efluentes de ETAR, águas superficiais e subterrâneas e água potável.

CLASSE   GRUPO TERAPÊUTICA(O)	FÁRMACO	EFLUENTES DE ETAR		ÁGUAS FLUVIAIS		ÁGUAS ESTUARINAS E MARINHAS		ÁGUAS SUBTERRÂNEAS		ÁGUA POTÁVEL	
		Intervalo de concentração (ng/L)	Referências	Intervalo de concentração (ng/L)	Referências	Intervalo de concentração (ng/L)	Referências	Intervalo de concentração (ng/L)	Referências	Concentração Média (ng/L)	Referências
	Trazodona	3,63 – 100	(23,39)	< MDL – 27,6	(23,39)	--	--	--	--	--	--
	Venlafaxina	63,8 – 374	(23,39)	2,4 – 159	(7,23,39,41,42)	52	(23)	--	--	--	--
Antidiabéticos	Glibenclamida	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
	Gliclazida	--	--	53,9	(42)	--	--	--	--	--	--
	Metformina	--	--	174,6	(42)	--	--	25,6 – 35,6	(46)	--	--
Antidislipídemicos	Ácido clofíbrico	< 1 – 75	(38)	< 0,3 – 8	(38)	--	--	< 2 – 18	(49)	--	--
	Ácido fenofibrato	--	--	148 – 70,3	(44)	--	--	--	--	--	--
	Atorvastatina	111	(23)	2 – 150,6	(23,42)	--	(23)	--	--	1	(23)
	Bezafibrato	< 85 – 1.391	(38,50)	< 10 – 446	(38,40,42,50)	--	--	--	--	--	--
	Gemfibrozil	190 – 1.018	(23,50)	9 – 286	(23,40,41,50)	--	(23,43)	< 0,3 – 70,52	(45,49)	8	(23)
	Pravastatina	< 60	(38)	< 60	(38)	--	--	--	--	--	--
	Sinvastatina	< 3 – 798	(38)	< 50	(38)	--	--	--	--	--	--
Antiepiléticos	Carbamazepina	62,7 – 4.596	(23,38,39,50)	0,37 – 647	(22,23,38– 40,42,44)	13 – 41	(23,43)	< 0,3 – 20,54	(45,46,4 9)	1,22; 1,9; 2	(48); (47); (23)
	Gabapentina	1.786 – 42.611	(38)	23 – 1.269	(7,38)	--	--	--	--	--	--
	Primidona	--	--	< 65	(7)	--	--	--	--	--	--
Antifúngicos	Climbazol	--	--	--	--	--	--	--	--	0,58	(48)
	Fluconazol	--	--	--	--	--	--	13,8 – 1.610	(46)	3,48	(48)
Anti-hipertensores	Diltiazem	95 – 5.258	(23,38)	3 – 40	(38)	--	--	--	--	--	--
	Irbesartan	1.109	(23)	13 – 554,4	(7,23,42)	10	(23)	--	--	--	--
	Losartan	336	(23)	< MDL – < 65	(7,23)	< MDL	(23)	--	--	0,29; 5	(48); (23)
	Telmisartan	--	--	--	--	--	--	--	--	40,1	(48)
	Valsartan	6 – 5.388	(23,38)	< MDL – 924,7	(7,23,38,42)	< MDL	(23)	--	--	6,36; 13	(48); (23)
Anti-histamínicos	Cimetidina	253 – 9.395	(38)	32 – 217	(38)	--	--	--	--	--	--
	Fexofenadina	--	--	887	(42)	--	--	--	--	0,022	(48)
	Ranitidina	15 – 11.664	(23,38)	< 3 – 70	(23,38)	0,8	(23)	--	--	0,5	(23)

**Tabela 1.** Ocorrência de resíduos farmacêuticos em efluentes de ETAR, águas superficiais e subterrâneas e água potável.

CLASSE   GRUPO TERAPÊUTICA(O)	FÁRMACO	EFLUENTES DE ETAR		ÁGUAS FLUVIAIS		ÁGUAS ESTUARINAS E MARINHAS		ÁGUAS SUBTERRÂNEAS		ÁGUA POTÁVEL	
		Intervalo de concentração (ng/L)	Referências	Intervalo de concentração (ng/L)	Referências	Intervalo de concentração (ng/L)	Referências	Intervalo de concentração (ng/L)	Referências	Concentração Média (ng/L)	Referências
Antiparasitários	Crotamiton	--	--	--	--	--	--	--	--	0,27	(48)
	Levamisol	--	--	< 65	(7)	--	--	--	--	--	--
	Tiabendazol	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Antipsicóticos	Clorpromazina	10	(23)	< MDL	(23)	--	--	--	--	0,072	(48)
	Sulpirida	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Beta bloqueadores	Atenolol	35 – 33.106	(23,38,50)	< 1 – 560	(23,38,42,50)	26	(23)	--	--	0,21	(47)
	Metoprolol	34 – 146	(38)	< 0,5 – < 65	(23,38)	--	--	--	--	--	--
	Propranolol	121 – 1.946	(23,38)	0,03 – 74	(23,38)	--	--	--	--	--	--
Broncodilatadores	Salbutamol	< 1 – 234	(38)	< 0,5 – 5	(38)	--	--	--	--	--	--
	Teofilina	--	--	--	--	25 – 186	(43)	--	--	--	--
Diuréticos	Bendroflumetiazida	< 8 – 101	(38)	< 0,5	(38)	--	--	--	--	--	--
	Furosemida	583 – 5.111	(23,38)	--	--	--	--	--	--	--	--
	Torasemida	32	(23)	< MDL	(23)	3	(23)	--	--	1	(23)
Inibidores da bomba de protões	Omeprazol	--	--	< 65	(7)	--	--	--	--	--	--
Meio de contraste	Iopromida	--	--	773	(7)	--	--	--	--	0,517	(48)

## 2.7 Avaliação do risco ambiental dos fármacos

As propriedades físico-químicas dos fármacos, bem como a estabilidade, solubilidade em água e resistência à biodegradação, influenciam significativamente a sua remoção durante os processos de tratamento em ETAR, podendo resultar na libertação destes compostos para o meio aquático e na sua transferência indireta para organismos vivos. Os potenciais efeitos resultantes dessa exposição têm sido avaliados, sobretudo, através da determinação da toxicidade aguda em espécies representativas dos ecossistemas aquáticos (20). No entanto, é difícil prever quais as implicações ambientais e de Saúde Pública que poderão resultar da presença de fármacos nestes ecossistemas, uma vez que, as concentrações individuais detetadas nas águas recetoras são, em geral, inferiores aos níveis capazes de provocar efeitos adversos diretos (toxicidade aguda) (12).

Para prever as possíveis consequências da presença dos fármacos no ambiente, é comum recorrer-se à avaliação de risco ambiental, que se baseia no cálculo do quociente de risco (RQ). O RQ é calculado como a razão entre a concentração ambiental medida (MEC) e a concentração prevista sem efeito (PNEC) de um determinado composto (20,53). Valores de RQ inferiores a 0,1 sugerem risco ambiental negligenciável, entre 0,1 e 1 indicam risco moderado e valores iguais ou superiores a 1, apontam para um risco elevado (53).

Neste contexto, a Decisão de Execução (UE) 2015/495 da Comissão estabelece que o limite de quantificação de um método analítico deve ser, no mínimo, tão baixo quanto a concentração previsivelmente sem efeitos da substância na matriz correspondente. Esta exigência visa garantir uma avaliação sensível e fiável do risco (32). Ainda de acordo com a legislação europeia, a avaliação do risco ambiental, deve considerar não apenas os efeitos isolados das substâncias, mas também os potenciais efeitos aditivos ou sinérgicos resultantes da sua presença simultânea. Por esse motivo, é aconselhada a análise conjunta de compostos com mecanismos de ação semelhantes ou que, em combinação, possam aumentar a toxicidade. Exemplos relevantes incluem a

metformina e o seu metabolito guanilureia, bem como a venlafaxina e o respetivo metabolito, cuja monitorização conjunta é recomendada devido ao possível efeito cumulativo. A mesma abordagem aplica-se às substâncias azólicas e aos antibióticos da classe das tetraciclinas, dado o seu modo de ação comum e o risco acrescido da exposição combinada. Apesar de não estarem formalmente agrupados na lista europeia, o sulfametoxazol e o trimetoprim são frequentemente administrados em conjunto na prática clínica e reconhecidos pelos seus efeitos sinérgicos, o que justifica igualmente a sua monitorização conjunta (31–35).

Diversos estudos têm demonstrado que fármacos pertencentes a distintas classes terapêuticas podem representar risco ambiental significativo. A avaliação deste risco tem sido maioritariamente realizada considerando diferentes grupos tróficos, nomeadamente microalgas, crustáceos e peixes (8,20,53). A ciprofloxacina foi identificada com valores de RQ superiores a 1, tanto em águas superficiais como subterrâneas, com impacto sobre diferentes grupos tróficos (20,53). O sulfametoxazol, o trimetoprim, a claritromicina e a ofloxacina, são outros antibiótico recorrentemente associado a risco elevado para microalgas (8,20,53,54). De igual modo, antibióticos da família das quinolonas e das tetraciclinas, revelaram risco ambiental significativo em águas superficiais, especialmente para algas e pequenos crustáceos (46,55).

Em Portugal, Paíga et al. (2016) centraram a sua análise na avaliação do risco ambiental associado à presença de fármacos no rio Lis. Os autores constataram que diversos compostos apresentaram  $RQ > 1$ , o que indica risco potencial para organismos aquáticos não-alvo. Entre os fármacos com maior potencial de impacto ecológico destacaram-se os antibióticos sulfametoxazol, claritromicina e azitromicina, o antidepressivo fluoxetina, o analgésico paracetamol e os AINE ibuprofeno e diclofenac. As algas foram identificadas como o grupo trófico mais sensível, embora o ibuprofeno e o diclofenac tenham representado riscos mais elevados para peixes, e o paracetamol para pequenos crustáceos. De forma geral, os RQ mais elevados foram observados nos efluentes das ETAR, mas

alguns compostos mantiveram valores superiores a 1 no rio Lis, mesmo após diluição, evidenciando um risco ambiental residual (39).

De forma complementar, um estudo conduzido no rio Leça revelou que a carbamazepina excedeu igualmente o valor de referência do RQ, apontando para um potencial risco ecotoxicológico para as algas. A venlafaxina, embora não tenha ultrapassado o limiar, apresentou valores próximos, sugerindo também uma possível ameaça ambiental para este grupo trófico (56).

No mesmo âmbito, Pereira et al. (2017) avaliaram a ocorrência de fármacos e o risco ecotoxicológico associado em várias águas superficiais portuguesas, considerando o impacto das ETAR e o caudal dos rios. Os resultados demonstraram que, embora a maioria dos locais apresentasse riscos baixos, o RQ ultrapassou o valor de 1 para compostos como a fluoxetina e o diclofenac, indicando risco ecológico elevado para pequenos crustáceos e peixes. Para outros rios, foram também identificados riscos moderados para o citalopram e a sertralina em crustáceos, a claritromicina e a fluoxetina em algas, e o diclofenac em peixes (40).

Num estudo recente conduzido por Djieugoue *et al.* (2024), avaliou-se a presença de fármacos em águas subterrâneas, tendo sido identificados como os compostos de maior risco ambiental a carbamazepina (RQ=27,48), os AINE diclofenac e ibuprofeno, assim como, o paracetamol, o trimetoprim e a metformina (46).

De um modo geral, as algas destacam-se como o grupo trófico mais sensível, uma vez que são afetadas por um maior número de fármacos. Entre os compostos mais frequentemente associados a risco ecológico elevado encontram-se o diclofenac e o sulfametoxazol, conforme se pode verificar na Tabela 2.

**Tabela 2.** Fármacos com risco ambiental moderado a elevado em diferentes matrizes aquáticas e grupos tróficos sensíveis.

Classe terapêutica	Fármaco	Grupo trófico	RQ	Risco Ambiental	Referência
AINE	Diclofenac	Crustáceos	32,6	Elevado	(20)
		Peixes	>1	Elevado	(39); (40)
	Ibuprofeno	Microalgas Crustáceos	>20	Elevado	(46)
		Peixes	>1	Elevado	(39)
Antibióticos	Trimetoprim	Microalgas	>1	Elevado	(53)
	Azitromicina	Microalgas	>1	Elevado	(39)
	Claritromicina	Microalgas	>1	Elevado	(39)
	Ciprofloxacina	Microalgas Crustáceos	>1	Elevado	(46)
	Ofloxacina	Microalgas	>100	Elevado	(53)
	Tetraciclina	Algas	-	Elevado	(55)
	Sulfametoxazol	Microalgas	>1	Elevado	(54); (39)
Antidepressivos	Fluoxetina	Microalgas	>1	Elevado	(39)
		Crustáceos	1.06	Elevado	(40)
		Peixes	9.06	Elevado	(40)
	Citalopram	Crustáceos	0.1-1	Moderado	(40)
	Sertralina	Crustáceos	0.1-1	Moderado	(40)
Anti-epiléticos	Carbamazepina	Peixes	>20	Elevado	(46)

## 2.8 Ecotoxicidade dos fármacos no ambiente aquático

Os fármacos são desenvolvidos para provocar respostas específicas em organismos-alvo, mas, mesmo em concentrações residuais, podem induzir efeitos semelhantes em espécies não-alvo (57–59), podendo apresentar toxicidade direta para organismos aquáticos (20). Muitos destes compostos têm a capacidade de bioacumular em organismos, como peixes e moluscos, afetando processos fisiológicos essenciais onde se destaca, a reprodução, o crescimento ou o comportamento (26,41,60).

Uma das consequências mais preocupantes desta contaminação é o aumento da resistência antimicrobiana, resultante da persistência de antibióticos na água

e nos solos. Estes compostos são continuamente introduzidas no ciclo urbano da água, não apenas devido ao seu uso intensivo, mas também através de atividades dos setores agropecuário, veterinário e agrícola (36). Para além disso, a presença de antibióticos nos ecossistemas aquáticos, tem sido associada a alterações significativas na estrutura e funcionamento das comunidades microbianas. Muitos estudos demonstraram que estes compostos contribuem para a redução da biodiversidade microbiana, influenciando o crescimento, a atividade enzimática e funções ecológicas essenciais, como a produção de biomassa e a transformação de nutrientes, conduzindo à perda de estabilidade funcional. Mesmo os antibióticos de largo espectro exercem efeitos seletivos sobre diferentes grupos microbianos, afetando organismos como fungos e bactérias (15,16,24,57,61). Para além dos antibióticos, os fármacos antineoplásicos são particularmente relevantes do ponto de vista ecotoxicológico, dada a sua ação citotóxica, mutagénica e teratogénica (36). Importa ainda destacar, a contribuição das hormonas naturais e sintéticas que são introduzidos de forma contínua no meio aquático, através da excreção humana e animal, sobretudo, por via dos efluentes provenientes das ETAR (3). Compostos que atuam como desreguladores endócrinos, como hormonas naturais e sintéticas e alguns AINE, podem causar alterações reprodutivas, imunológicas, mutagénicas, neurológicas, carcinogénicas e de desenvolvimento nos organismos expostos (15,16,24,57,61). Por exemplo, Solé et al. (2003) descobriram que a feminização dos peixes e a diminuição da fertilidade foram produzidas pela presença de hormonas sexuais, como o estrogénio e o progestogénio (62). O ibuprofeno e o naproxeno, por outro lado, têm sido associados a perturbações no seu desenvolvimento embrionário, incluindo eclosão tardia (24). Já a exposição crónica à fluoxetina, induziu alterações comportamentais significativas em peixes, em concentrações ambientalmente relevantes ( $\geq 1 \mu\text{g/L}$ ). Verificou-se uma modificação dos comportamentos reprodutivos nos machos, incluindo maior tempo de limpeza do ninho e aumento da agressividade, que a  $100 \mu\text{g/L}$  resultou na morte de fêmeas e na redução acentuada na produção de ovos. A fluoxetina comprometeu também a resposta de fuga a predadores e reduziu a eficiência alimentar, com efeitos mais severos

nas doses mais elevadas. Estas alterações não estiveram associadas a variações hormonais, sugerindo uma base neurocomportamental para os efeitos observados (63).

É ainda de salientar que a exposição simultânea a múltiplos fármacos pode potenciar efeitos sinérgicos ou aditivos. Assim, a avaliação dos efeitos combinados de fármacos, constitui uma vertente essencial na compreensão do seu impacto ambiental. Neste sentido, estudos com peixes-zebra demonstraram que exposições a misturas contendo paracetamol, carbamazepina, gemfibrozil e venlafaxina, provocam degradação tecidual, menor produção de embriões e aumento da mortalidade embrionária (64,65). Castano Ortiz et al. (2023) demonstraram que, exposição crónica de mexilhões *Mytilus galloprovincialis* a citalopram e bezafibrato, em conjunto com microplásticos de polietileno, provocou alterações metabólicas profundas e aumentou a bioacumulação dos fármacos. Godoy et al. (2019) reportaram efeitos sinérgicos da mistura metformina e ranitidina no crustáceo *Daphnia similis* observando efeitos tóxicos mesmo quando os compostos, administrados isoladamente, não apresentavam toxicidade. Hossain et al. (2021) observaram alterações comportamentais relevantes em lagostins *Procambarus virginialis* expostos a uma combinação de seis fármacos psicoativos (66). Por último, o estudo de Lopez et al. (2022) destacou que, mesmo em ausência de efeitos agudos imediatos, a exposição de peixes a misturas contendo antibióticos, antidepressivos, anti-hipertensores e AINE em águas fluviais apresenta a possibilidade de efeitos subletais e crónicos (7).

A Tabela 3. sintetiza os principais efeitos ecotoxicológicos observados em organismos aquáticos, resultantes da exposição a fármacos, isoladamente ou em mistura.

**Tabela 3.** Efeitos ecotoxicológicos observados em organismos aquáticos expostos a fármacos presentes em ambientes aquáticos.

FÁRMACOS PRESENTES EM ÁGUAS		EFEITOS OBSERVADOS EM ORGANISMOS
<b>Fármacos isolados</b>	Estrogénios Progestagénios	Feminização e infertilidade em peixes (62).
	Ibuprofeno Naproxeno	Eclosão tardia em <i>peixes</i> (24).
	Fluoxetina	Perturbação da reprodução, aumento da agressividade, redução da alimentação e da evasão a predadores em peixes (63).
<b>Misturas de fármacos</b>	Citalopram Bezafibrato (Microplásticos)	Bioacumulação aumentada e alterações metabólicas em mexilhões (67).
	Metformina Ranitidina	Efeitos sinérgicos em <i>crustáceos</i> (68).
	Sertralina Citalopram Venlafaxina Oxazepam Tramadol Metanfetamina	Alterações comportamentais em lagostins (66).
	Paracetamol Carbamazepina Gemfibrozil Venlafaxina	Degradação tecidual e mortalidade embrionária em peixes-zebra (64,65).

## 2.9 Efeitos da contaminação da água na saúde humana

Os contaminantes farmacêuticos representam uma ameaça não apenas para as plantas e os animais aquáticos, mas também para os seres humanos, quer seja através do consumo de alimentos contaminados ou pela ingestão de água contendo vestígios desses compostos (10).

### 2.9.1 Ingestão de água contaminada

A exposição a produtos químicos através da água potável pode ter vários efeitos na saúde a curto e longo prazo (35). Entre os efeitos crônicos diretos da exposição a fármacos contaminantes da água, destacam-se alterações na fertilidade e na lactação, maior risco de desenvolvimento de neoplasias, úlceras, hemorragia gástrica e toxicidade gastrointestinal (69). Particularmente preocupante é presença de antibióticos na água, uma vez que estes compostos são concebidos para inibir o crescimento de microrganismos, podendo a exposição prolongada favorecer a seleção de bactérias resistentes e, conseqüentemente, contribuir para a propagação da resistência antimicrobiana em humanos (70). Torna-se assim fundamental, compreender os riscos específicos associados à presença de fármacos em diferentes matrizes hídricas, nomeadamente em águas potáveis e em águas subterrâneas, frequentemente utilizadas para abastecimento sem qualquer tratamento adequado.

Neste contexto, a avaliação de risco para a saúde humana pode ser realizada através do cálculo do RQ, que compara a concentração medida do fármaco em amostras de água ( $C_s$ ) com o nível equivalente de água potável (DWEL) ( $RQ = C_s / DWEL$ ). O DWEL é determinado a partir da ingestão diária aceitável (ADI), ajustada ao peso corporal, ingestão diária de água, fatores de absorção e de exposição, representando a concentração máxima do composto que pode estar presente na água sem originar efeitos adversos. Assim, o RQ permite estimar a margem de segurança associada à exposição humana, sendo interpretado segundo intervalos de risco:  $RQ < 0,1$  indica risco insignificante,  $0,1-1$  risco baixo a moderado, e  $RQ \geq 1$  risco elevado (48).

Estudos recentes têm revelado que, mesmo após os processos de tratamento, podem persistir resíduos farmacêuticos na água tratada. Muambo et al. (2024), por exemplo, estimaram os riscos toxicológicos associados ao consumo de água potável por diferentes classes etárias, concluindo que, embora a maioria dos compostos detetados apresente RQ baixos ou desprezáveis, os anti-

hipertensivos telmisartan e valsartan podem apresentar risco potencial em bebês e crianças (48).

Da mesma forma Gaffney et al. (2015), avaliaram o risco para a saúde humana associado à presença de resíduos farmacêuticos em água destinada ao consumo. Os resultados indicaram que, embora nenhum dos compostos tenha ultrapassado os limiares de risco, os bebês com idades entre 0 e 3 meses constituem o grupo mais vulnerável. Os fármacos com os RQ mais elevados foram a carbamazepina (0,01), o gemfibrozil (0,003) e o diclofenac (0,002). Estes resultados sugerem que os compostos detetados não representam um risco significativo para a Saúde Pública, mesmo nos grupos mais sensíveis (47).

Relativamente às águas subterrâneas, o estudo de Klanovicz e Pinto (2024) avaliou o perfil toxicológico de sete fármacos frequentemente detetados nesta matriz, com base em dados de toxicidade em modelos animais. Embora não tenham sido observados efeitos mutagénicos, verificou-se toxicidade no desenvolvimento e possível carcinogenicidade em vários compostos (Tabela 4). A carbamazepina, o oxazepam e o sulfametoxazol revelaram ambos os tipos de efeitos adversos, enquanto o tramadol se revelou tóxico no desenvolvimento. Por oposição, a eritromicina e a metformina demonstraram um perfil toxicológico mais favorável, sem efeitos adversos nos parâmetros avaliados (52). No que respeita ao paracetamol, segundo os autores, este fármaco apresenta potencial carcinogénico. Contudo, uma revisão recente avaliou 14 estudos de carcinogenicidade pré-clínica do paracetamol, onde se concluiu que não existe evidência suficiente para confirmar o seu potencial carcinogénico. Assim, parece não existir uma relação consistente entre o consumo de paracetamol e a indução de cancro em modelos animais (71).

**Tabela 4.** Dados toxicológicos de sete fármacos frequentemente detetados em amostras de águas subterrâneas. Adaptado de (52,71).

<b>Fármaco</b>	<b>Potencial mutagénico</b>	<b>Toxicidade no desenvolvimento</b>	<b>Potencial carcinogénico</b>
Carbamazepina	Não	Sim	Sim
Eritromicina	Não	-	Não
Metformina	Não	-	Não
Oxazepam	Não	Sim	Sim
Paracetamol	Não	Não	Não
Sulfametoxazol	Não	Sim	Sim
Tramadol	Não	Sim	Não

### **2.9.2 Consumo de alimentos contaminados**

Diversos estudos têm demonstrado que fármacos presentes na água de rega, especialmente quando esta provém de águas residuais tratadas ou contaminadas, podem ser absorvidos pelas plantas e acumular-se em folhas, caules, raízes e nos frutos. Por exemplo, a carbamazepina, ao apresentar uma elevada biodisponibilidade no solo, consequência da fraca adsorção e elevada persistência, tem sido frequentemente detetada em plantas irrigadas com águas residuais (72,73). A metformina, por sua vez, apresentou elevada concentração radicular em culturas como a cenoura e a cevada em solos arenosos enriquecidos com estes fármacos (74). Já o ibuprofeno apresentou uma taxa de absorção inferior a 0,1% para as raízes de azevém, provavelmente devido à repulsão causada pela carga negativa da membrana celular, dado que este fármaco se encontra no solo sob a forma aniónica (75,76).

No que respeita à avaliação de risco para a saúde humana relativamente aos fármacos, esta tem sido baseada em cálculos teóricos, recorrendo a ensaios de absorção realizados em condições laboratoriais controladas, enquanto

permanece essencialmente desconhecida a real exposição resultante do consumo de produtos disponíveis. Contudo, um ensaio clínico randomizado, demonstrou que o consumo de alimentos cultivados em solos irrigados com águas residuais, pode conduzir à presença de fármacos no organismo humano. Neste estudo, indivíduos saudáveis que ingeriram produtos irrigados com este tipo de água, apresentaram carbamazepina e respetivos metabolitos em amostras de urina, ao passo que, nos que consumiram alimentos irrigados com água doce, os níveis foram indetetáveis ou significativamente inferiores, sugerindo, assim, a ocorrência de exposição *in vivo* por via alimentar (77). Contudo, as evidências disponíveis, sugerem que os resíduos de fármacos, em culturas alimentares, não são considerados potencialmente tóxicos para o ser humano, uma vez que as concentrações detetadas estão significativamente abaixo dos limites de exposição estabelecidos (78).

## **3 EVOLUÇÃO DO CONSUMO DE MEDICAMENTOS NO ALGARVE**

### **3.1 Introdução**

O consumo de medicamentos pela população constitui uma das principais vias de introdução de substâncias ativas no ambiente. A expansão demográfica, o envelhecimento populacional e o aumento das doenças crônicas têm impulsionado globalmente o crescimento do uso de medicamentos (79). Esta tendência faz com que a quantidade de fármacos excretados ou descartados inadequadamente, constitua uma preocupação no âmbito da contaminação ambiental.

No entanto, estudos recentes alertam que as investigações ambientais nem sempre estão alinhadas com os fármacos mais consumidos, o que pode gerar lacunas no desenho de estudos ambientais (80). Além disso, a variabilidade geográfica no consumo de fármacos é significativa, pois diferentes regiões ou países apresentam perfis distintos de prescrição e utilização de medicamentos, refletindo fatores demográficos, epidemiológicos, práticas médicas e políticas de saúde. Neste sentido, em estudos mundiais de ocorrência de fármacos em ambientes aquáticos, alguns autores destacam que o contexto regional é essencial para interpretar corretamente a sua presença ambiental (81). Em síntese, entender o padrão de consumo de medicamentos numa região específica, como o Algarve, é fundamental para interpretar os resultados da contaminação aquática, traçar correlações entre o uso humano e a concentração presente no ambiente, e fundamentar intervenções de gestão e mitigação.

### **3.2 Metodologia**

Neste estudo utilizou-se como fonte de informação uma base de dados da dispensa de medicamentos de uso humano em Portugal, disponibilizada pelo

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. A lista de fármacos analisados foi previamente definida por um grupo de trabalho da Universidade do Algarve, no âmbito do Projeto Europeu PRIMA e *Groundwater* (2022–2025). Os dados referem-se a fármacos com prescrição médica e compartilhados, dispensados nas farmácias comunitárias do Algarve no período de 2014 a 2023, tendo sido fornecidos em número de embalagens e em número total de doses diárias definidas.

A avaliação do consumo com recurso a indicadores padronizados, como a dose diária definida (DDD) e a dose diária definida por 1000 habitantes por dia (DHD), permite comparar os padrões de uso de medicamentos.

Para efeitos desta análise, assume-se que a dispensa de medicamentos corresponde ao seu consumo, que é expresso em gramas (g) e DHD, segundo os critérios vigentes do *WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology* (82).

A DHD indica o número de pessoas por cada 1000 que diariamente recebem tratamento com determinado fármaco e calcula-se a partir da seguinte expressão (83):  $DHD = \text{Total de DDD consumidas} / (365 \text{ dias} \times N^{\circ} \text{ habitantes}) \times 1000$ .

As substâncias ativas são classificadas de acordo com a classificação ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*, OMS) - INDEX 2025 (82), nível cinco (substância ativa). A DDD atribuída para efeitos de cálculo do consumo em gramas baseia-se também no ATC Index 2025. O cálculo do consumo em gramas é feito através da seguinte fórmula:  $\text{Consumo em gramas (g)} = \text{Total DDD consumidas} \times \text{DDD definida (g)}$ .

A população alvo do estudo foi a população média anual residente na região do Algarve entre o ano 2014 e o ano 2023 (84).

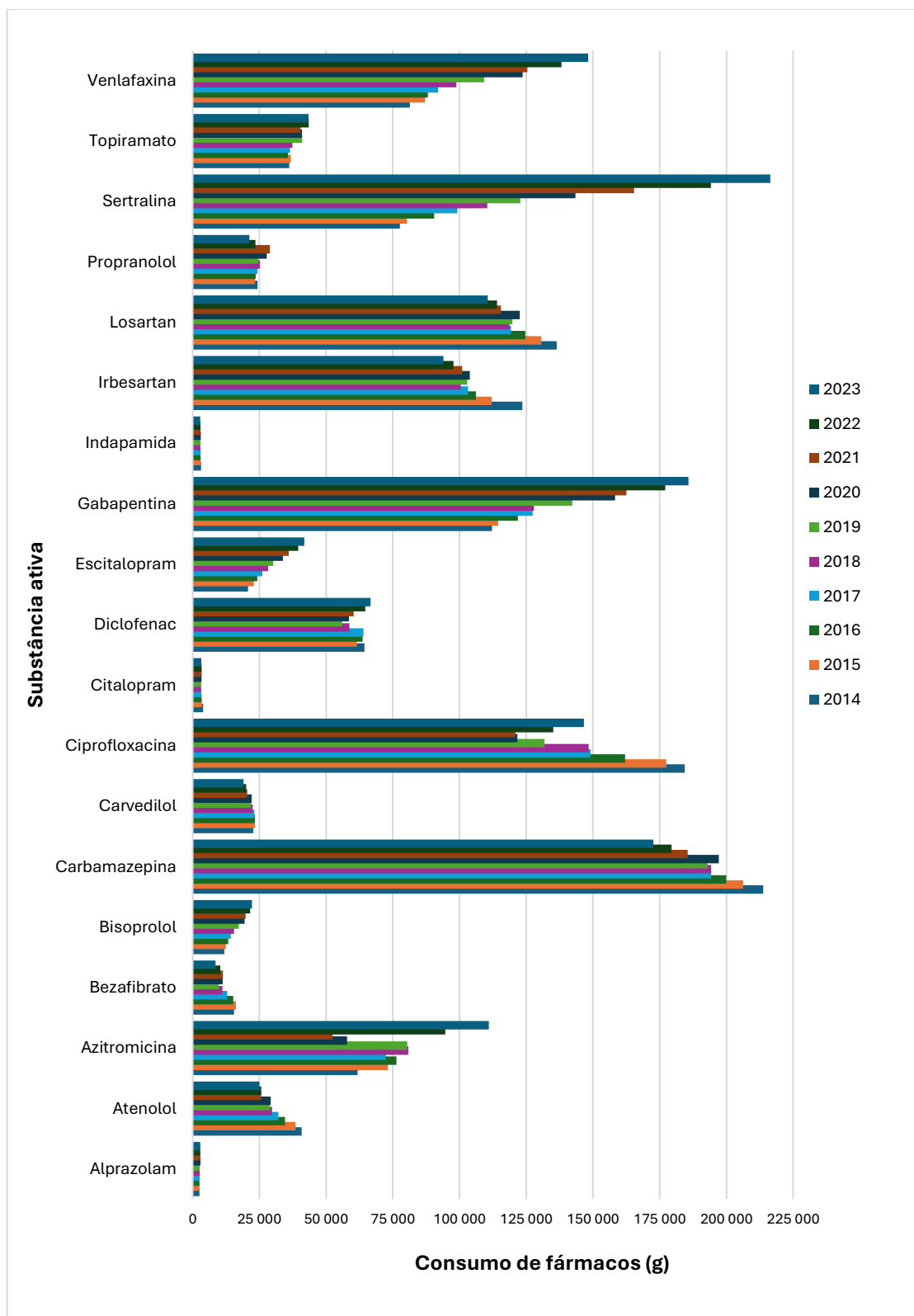
### 3.3 Resultados

A Figura 5 e a Tabela 5, apresentam a evolução do consumo de fármacos em gramas, na região do Algarve, no período de 2014 a 2023.

Entre os compostos com maior consumo acumulado destacam-se a carbamazepina (1 936 053 g), a ciprofloxacina (1 477 537 g), a gabapentina (1 429 534 g), a sertralina (1 300 078 g), losartan (1 212 204 g), a venlafaxina (1 092 033 g) e o irbesartan (1 044 632 g). Estes seis fármacos ultrapassaram 1 milhão de gramas dispensados em dez anos.

Verifica-se ainda uma tendência crescente no consumo de sertralina (incremento superior a 100 000 g entre 2014 e 2023), escitalopram e venlafaxina, bem como, um reforço na utilização de bisoprolol. Por outro lado, observou-se uma redução progressiva no consumo de betabloqueadores, como o atenolol (40 824 g em 2014 para 25 006 g em 2023) e o propranolol, assim como, no consumo de bezafibrato (15 516 g em 2014 para 8572 em 2023).

Fármacos como alprazolam, indapamida e citalopram apresentam consumos acumulados bastante inferiores aos restantes. O alprazolam manteve um consumo estável todo o período analisado. A indapamida registou igualmente valores constantes, sem grandes flutuações anuais. O citalopram apresentou consumos baixos e sem tendência de crescimento ao longo da década.

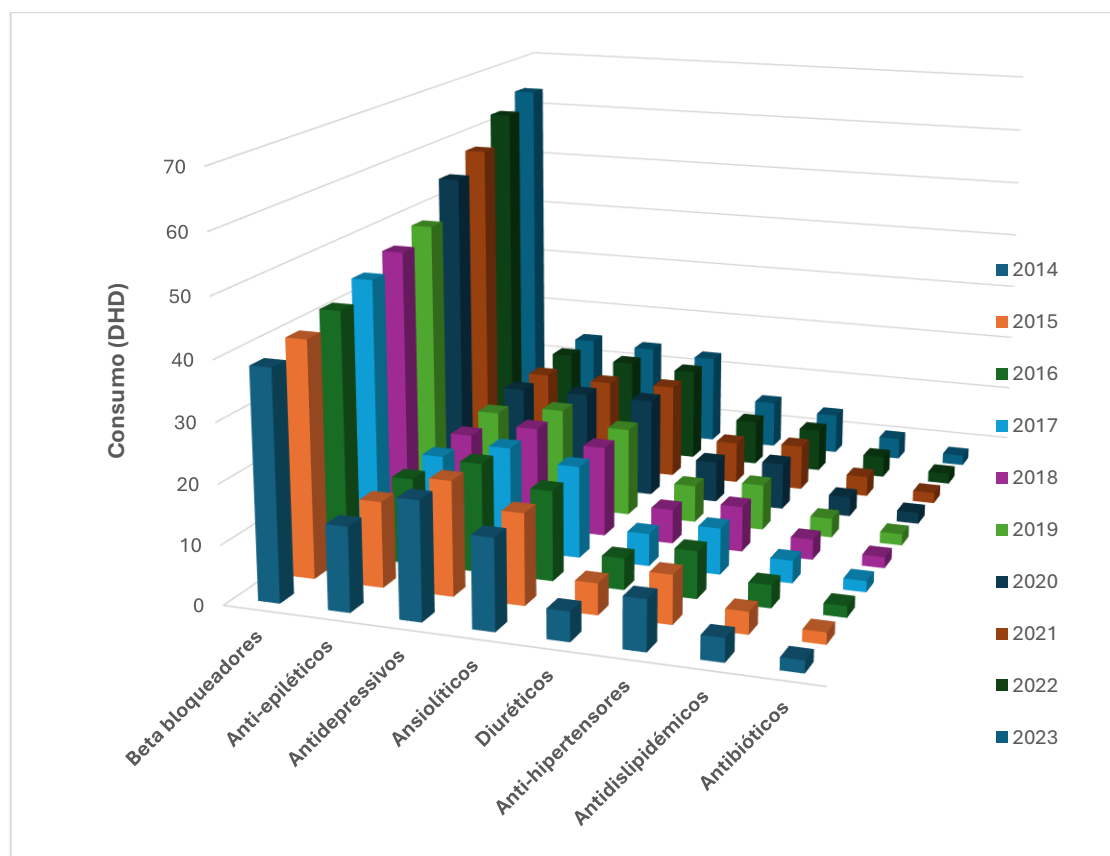


**Figura 5.** Consumo de fármacos por substância ativa (gramas) no Algarve entre 2014 e 2023.

**Tabela 5.** Consumo de fármacos por substância ativa (gramas) – 2014-2023.

<b>SUBSTÂNCIA ATIVA</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>Total</b>
Alprazolam	2 505	2 526	2 525	2 615	2 599	2 593	2 954	2 865	2 857	2 819	26 858
Indapamida	3 101	3 009	2 940	2 900	2 861	2 957	3 060	2 962	2 901	2 814	29 505
Citalopram	3 888	3 418	3 345	3 241	3 147	3 130	3 298	3 315	3 337	3 249	33 368
Bezafibrato	15 516	16 188	15 180	12 880	11 136	9 708	11 196	11 328	10 388	8 572	122 092
Bisoprolol	11 805	12 406	13 306	14 349	15 541	17 306	19 425	19 833	21 519	22 204	167 692
Carvedilol	22 719	23 353	23 341	23 155	22 507	21 854	22 156	20 491	20 077	19 092	218 744
Propranolol	24 285	23 342	23 619	24 312	25 208	24 621	27 764	28 914	23 476	21 273	246 814
Escitalopram	20 781	22 941	24 239	26 106	28 212	30 156	33 762	35 955	39 563	41 773	303 488
Atenolol	40 824	38 523	34 591	32 117	29 727	28 810	29 204	25 659	25 719	25 006	310 179
Topiramato	36 184	36 740	35 699	36 464	37 364	41 071	40 879	40 405	43 518	43 367	391 691
Diclofenac	64 333	61 512	63 696	63 939	58 729	56 002	58 514	60 311	64 706	66 602	618 344
Azitromicina	61 787	73 145	76 351	72 342	80 751	80 451	57 851	52 495	94 659	110 968	760 800
Irbesartan	123 544	112 020	106 099	103 151	100 439	102 873	103 826	100 979	97 746	93 956	1 044 632
Venlafaxina	81 410	87 049	88 119	92 015	98 797	109 236	123 653	125 424	138 179	148 151	1 092 033
Losartan	136 385	130 641	124 639	119 311	118 684	119 824	122 529	115 535	114 043	110 614	1 212 204
Sertralina	77 626	80 324	90 458	99 160	110 383	122 713	143 438	165 347	194 190	216 439	1 300 078
Gabapentina	112 172	114 395	121 853	127 426	127 858	142 198	158 240	162 571	177 034	185 788	1 429 534
Ciprofloxacina	184 377	177 447	162 041	149 065	148 425	131 867	121 696	120 883	135 133	146 604	1 477 537
Carbamazepina	213 811	206 268	199 888	194 272	194 298	192 880	197 182	185 454	179 418	172 582	1 936 053
<b>Total</b>	<b>1 237 052</b>	<b>1 225 247</b>	<b>1 211 929</b>	<b>1 198 819</b>	<b>1 216 666</b>	<b>1 240 249</b>	<b>1 280 625</b>	<b>1 280 725</b>	<b>1 388 463</b>	<b>1 441 872</b>	<b>12 721 645</b>

A Figura 6 ilustra a evolução do consumo dos diferentes grupos terapêuticos, em DHD, na região do Algarve entre 2014 e 2023. A Tabela 6 apresenta os dados relativos ao consumo de fármacos, em DHD, por grupo terapêutico e substância ativa no Algarve, no mesmo período.



**Figura 6.** Evolução do consumo de fármacos por grupo terapêutico (DHD) no Algarve entre 2014 e 2023.

Tendo como base o consumo dos fármacos em estudo, os betabloqueadores destacam-se como o grupo farmacoterapêutico com o maior consumo registado e com elevado crescimento, passando de 38,5 DHD em 2014 para 65,4 DHD em 2023, o que corresponde a um aumento de 69,5%. Relativamente ao consumo em DHD, seguiram-se os fármacos do grupo dos antidepressivos, anti-epiléticos e ansiolíticos, sendo a carbamazepina, o fármaco em estudo cujo consumo mais aumentou (78,5%). No caso do ansiolítico em estudo (alprazolam), o consumo manteve-se relativamente estável, com pequenas oscilações e um aumento

pontual em 2020. Quanto aos antidepressivos, o escitalopram e a sertralina apresentam aumentos significativos, de 54,8% e 67,9% respetivamente. Destaca-se ainda a indapamida, o único diurético presente neste estudo, que apresenta um aumento de 70,1% no seu consumo.

Os restantes grupos apresentam consumos mais reduzidos, e sem variações significativas ao longo dos anos, no entanto, o facto de serem representados por um número muito limitado de substâncias nesta análise, traz limitações ao estudo do seu consumo.

**Tabela 6.** Consumo de fármacos por grupo terapêutico e substância ativa (DHD) – 2014-2023.

GRUPO TERAPÊUTICO	SUBSTÂNCIA ATIVA	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Var. (%)	
Ansiolíticos	Alprazolam	15,3	15,4	15,3	15,8	15,6	15,4	17,3	16,7	16,5	16,0	5,2	
	Total	15,3	15,4	15,3	15,8	15,6	15,4	17,3	16,7	16,5	16,0	5,2	
Anidepressivos	Citalopram	16,6	15,9	15,1	14,4	14,2	14,2	14,4	13,5	13,2	12,6	-24,2	
	Escitalopram	0,9	0,9	0,9	1,0	1,0	1,1	1,2	1,2	1,3	1,3	54,8	
	Sertralina	1,3	1,5	1,5	1,5	1,6	1,6	1,1	1,0	1,8	2,1	67,9	
	Venlafaxina	1,1	1,1	1,0	0,9	0,9	0,8	0,8	0,7	0,7	0,8	0,8	-25,7
	Total	19,8	19,3	18,5	17,7	17,7	17,6	17,4	16,4	17,1	16,9	-15,1	
Antibióticos	Azitromicina	1,3	1,3	1,2	1,2	1,2	1,1	1,2	1,1	1,0	1,0	-24,6	
	Ciprofloxacina	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	12,0	
	Total	2,0	2,0	1,9	1,9	1,9	2,0	2,0	1,9	1,9	1,8	-11,4	
Antidislipídicos	Bezafibrato	3,9	3,7	3,9	3,9	3,5	3,3	3,4	3,5	3,7	3,8	-3,2	
	Total	3,9	3,7	3,9	3,9	3,5	3,3	3,4	3,5	3,7	3,8	-3,2	
Anti-epiléticos	Gabapentina	3,3	3,1	2,8	2,6	2,4	2,3	2,3	2,0	2,0	1,9	-42,7	
	Carbamazepina	7,2	7,5	8,1	8,6	9,3	10,2	11,4	11,6	12,4	12,6	75,8	
	Topiramato	3,7	3,8	3,8	3,7	3,6	3,5	3,5	3,2	3,1	2,9	-21,5	
	Total	14,2	14,4	14,6	14,9	15,3	16,0	17,1	16,7	17,5	17,4	22,8	
Anti-hipertensores	Irbesartan	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	1,0	1,1	0,8	0,8	-18,1	
	Losartan	7,6	7,3	7,1	7,0	6,8	7,0	7,2	6,9	6,7	6,4	-15,2	
	Total	8,5	8,2	8,0	7,9	7,8	7,9	8,2	8,0	7,6	7,2	-15,5	
Beta bloqueadores	Atenolol	15,3	15,4	15,3	15,8	15,6	15,4	17,3	16,7	16,5	16,0	5,2	
	Bisoprolol	1,2	1,0	1,0	1,0	0,9	0,9	1,0	1,0	1,0	0,9	-21,9	
	Carvedilol	12,7	13,9	14,7	15,7	16,9	17,9	19,8	21,0	22,9	23,8	87,9	
	Propranolol	9,5	9,8	11,0	11,9	13,2	14,5	16,8	19,3	22,4	24,6	160,6	
	Total	38,5	40,1	41,9	44,4	46,6	48,7	54,8	57,9	62,8	65,4	69,6	
Diuréticos	Indapamida	5,0	5,3	5,3	5,5	5,9	6,5	7,2	7,3	8,0	8,4	70,1	
	Total	5,0	5,3	5,3	5,5	5,9	6,5	7,2	7,3	8,0	8,4	70,1	

## **4 ESTUDO DO ARMAZENAMENTO E DESCARTE DE MEDICAMENTOS NO ALGARVE**

### **4.1 Introdução**

A ampla disponibilidade de medicamentos com grande eficácia terapêutica, como resultado do notável progresso da farmacologia, a melhoria das condições sócio-económicas, o desenvolvimento de novas tecnologias de informação e as novas possibilidades que a Internet oferece com a facilidade de acesso à informação sobre as terapêuticas, conduziram à medicalização da vida e a uma nova forma de abordagem dos tratamentos. Muitas vezes, o doente já não procura um diagnóstico, mas sim, uma terapêutica, sendo que em alguns casos é ele mesmo quem estabelece a terapêutica a seguir, surgindo deste modo as “pequenas farmácias” em casa (85).

A automedicação, o armazenamento de medicamentos em casa e a não adesão à terapêutica prescrita, são fenómenos que se convertem num autêntico círculo vicioso, visto que, a não adesão à terapêutica dá lugar ao armazenamento e este, por sua vez, propicia a automedicação (85,86). De um modo geral, os estudos de utilização de medicamentos focam-se na prescrição médica, na automedicação e na adesão à terapêutica, não existindo muitos estudos sobre como os medicamentos são armazenados e descartados após a sua aquisição (87–89).

Em estudos sobre práticas domésticas, observa-se que grande parte da população ainda desconhece procedimentos seguros para o descarte de medicamentos, optando por colocar os medicamentos expirados e não utilizados no lixo comum (90). O descarte inadequado de medicamentos constitui uma via direta de introdução de fármacos no ambiente, com particular relevância para o meio hídrico. Ao serem eliminados no lixo comum ou pela rede de esgotos, estes produtos podem alcançar aterros sanitários e sistemas de tratamento de águas residuais, acabando por infiltrar-se nos cursos de água superficiais e subterrâneas (91).

Ao contrário dos metabolitos excretados após consumo humano, que passam por processos biológicos de transformação, os medicamentos descartados tendem a permanecer na forma bioativa, apresentando maior persistência e ecotoxicidade (92). Assim, o descarte de medicamentos não deve ser considerado apenas uma questão de gestão de resíduos, mas sim, como uma fonte significativa de poluição farmacêutica com impactos ambientais relevantes.

## **4.2 Metodologia**

O objetivo deste estudo foi caracterizar o armazenamento e o descarte dos medicamentos existentes nos agregados familiares do distrito de Faro, em dois momentos, 2014 e 2024. Para tal, recorreu-se a dados recolhidos por alunos do 5º Ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade do Algarve, no âmbito de um projeto académico de Saúde Pública. A população alvo do estudo foi a população residente na Região do Algarve.

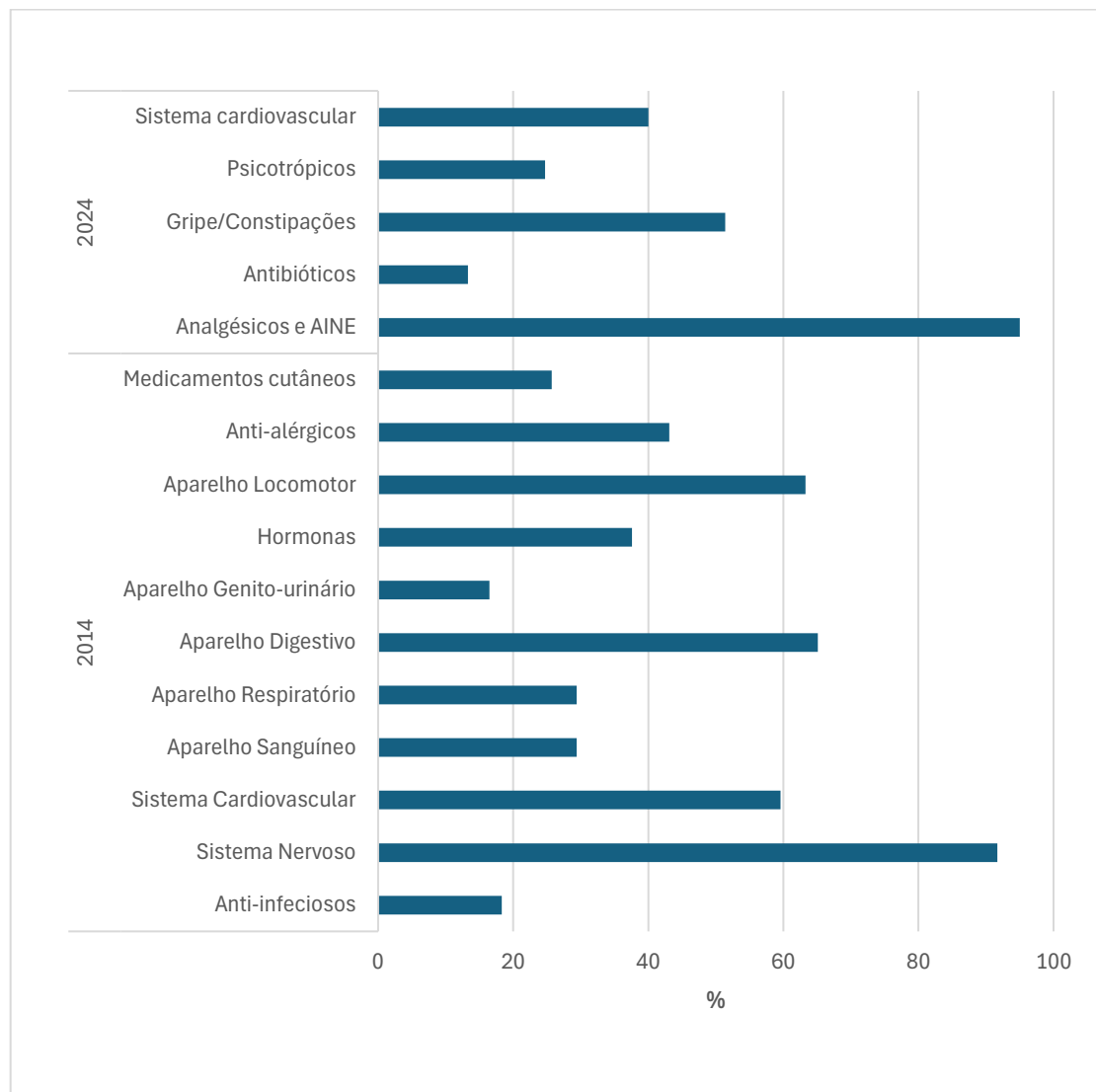
A recolha de dados realizou-se mediante uma entrevista estruturada, com base num questionário fundamentado nas variáveis que se pretendiam analisar. Os entrevistados foram indivíduos com 18 ou mais anos de idade e que eram responsáveis pela gestão dos medicamentos em casa. Foram excluídos do estudo agregados familiares com pelo menos um profissional de saúde.

## **4.3 Resultados**

### **Medicamentos presentes nos domicílios**

Em 2014, recorrendo à classificação farmacoterapêutica, verifica-se que o grupo terapêutico mais frequentemente encontrado nos domicílios dos inquiridos foi o dos medicamentos que atuam a nível do sistema nervoso (91,7%), seguindo-se os grupos que atuam no aparelho digestivo (65,1%), no aparelho locomotor (63,3%) e ao nível do sistema cardiovascular (59,6%) (Figura 7).

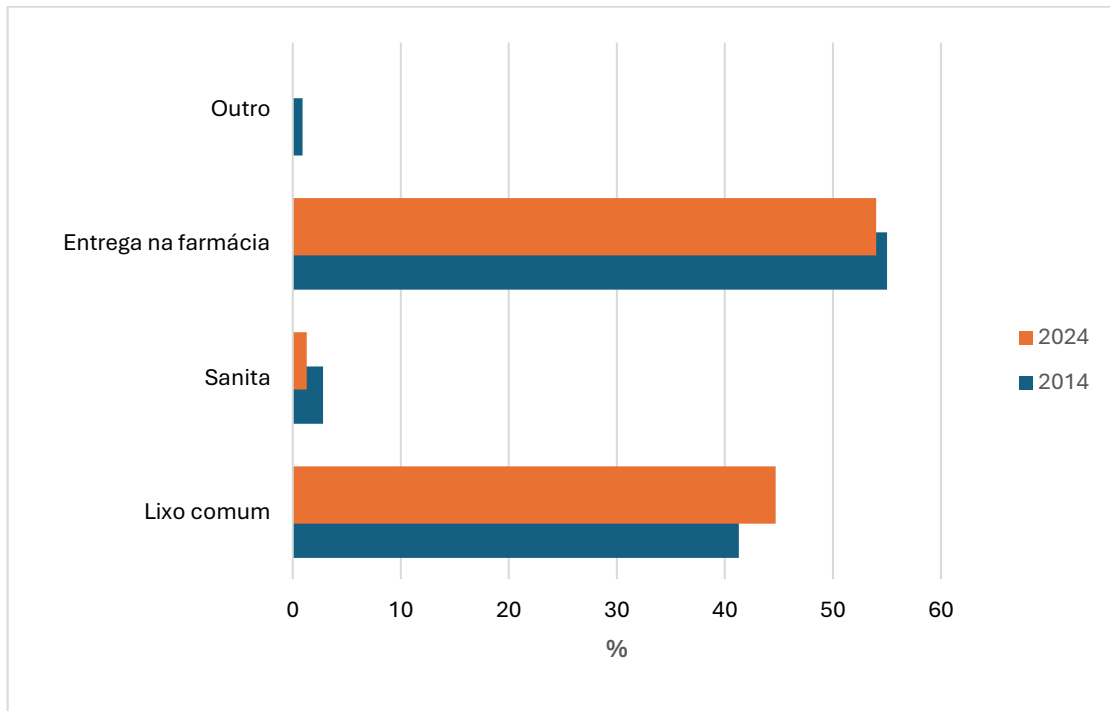
Em relação a 2024, verifica-se quase todos os domicílios apresentavam analgésicos e AINE (95%), seguidos por medicamentos para o tratamento de gripes e constipações (51,4%) e fármacos de uso cardiovascular (40%).



**Figura 7.** Grupos terapêuticos presentes nos agregados familiares do Algarve nos anos de 2014 e 2024.

### Descarte de medicamentos

No que se refere ao destino dos medicamentos fora do prazo de validade, apesar da maioria ser entregue na farmácia, a eliminação no lixo comum e na sanita manteve-se praticamente inalterada, com cerca de 45% dos inquiridos a preferir esta via de descarte de medicamentos (Figura 8).



**Figura 8.** Destino dos medicamentos fora do prazo de validade nos agregados familiares do Algarve nos anos de 2014 e 2024.

## **5 ESTUDO DA PRESENÇA DE MEDICAMENTOS EM ÁGUAS DO ALGARVE**

### **5.1 Introdução**

O Algarve enfrenta uma situação de escassez hídrica severa, em que os recursos disponíveis já não conseguem satisfazer de forma consistente a procura, sobretudo em anos de seca prolongada. Prevê-se que as alterações climáticas, associadas ao crescimento populacional e à pressão turística, agravem ainda mais este desequilíbrio, traduzindo-se num aumento da procura precisamente nos períodos em que a disponibilidade de água é mais reduzida. Neste contexto, torna-se indispensável complementar os recursos hídricos convencionais com soluções alternativas, como a recarga gerenciada de aquíferos, a reutilização de águas residuais tratadas e a dessalinização, de forma a assegurar a continuidade do abastecimento (93).

Dada a utilização crescente de medicamentos pela população residente e sazonal, e a reconhecida ineficácia dos tratamentos convencionais em remover totalmente estas substâncias, existe o risco de introdução e acumulação de fármacos nos meios hídricos da região. Assim, estudar a presença de medicamentos em águas do Algarve não só permite caracterizar a contaminação atual, mas também fornece informações fundamentais para avaliar a segurança e viabilidade das soluções alternativas de gestão hídrica, contribuindo para a proteção da Saúde Pública e dos ecossistemas aquáticos.

### **5.2 Metodologia**

Neste estudo foram analisados dados sobre a presença de fármacos em diferentes matrizes aquáticas do Algarve, obtidos no âmbito do Projeto Europeu PRIMA *eGroundwater* (2022–2025), a partir de campanhas de amostragem realizadas em 2022 e 2023. Os resultados incidem sobre efluentes de sete ETAR,

águas superficiais provenientes de ribeiras da região e águas subterrâneas recolhidas em 58 pontos de amostragem.

No total, o grupo de trabalho avaliou 15 fármacos (bisoprolol, cafeína, carbamazepina, ciprofloxacina, citalopram, irbesartan, oxitetraciclina, paracetamol, propranolol, sulfaquinoxalina, sulfadimetoxina, sulfametoxipiridazina, tetraciclina, trimetoprim e venlafaxina). Contudo, para efeitos desta análise, apresentam-se apenas os resultados relativos aos fármacos de uso humano em Portugal, para os quais se encontram disponíveis os dados de consumo, nomeadamente, bisoprolol, carbamazepina, ciprofloxacina, citalopram, irbesartan, propranolol e venlafaxina.

Com o objetivo de relacionar a presença destes compostos nas águas da região com a respetiva tendência de consumo, recorreu-se ainda à base de dados de dispensa de medicamentos disponibilizada pelo INFARMED.

### 5.3 Resultados

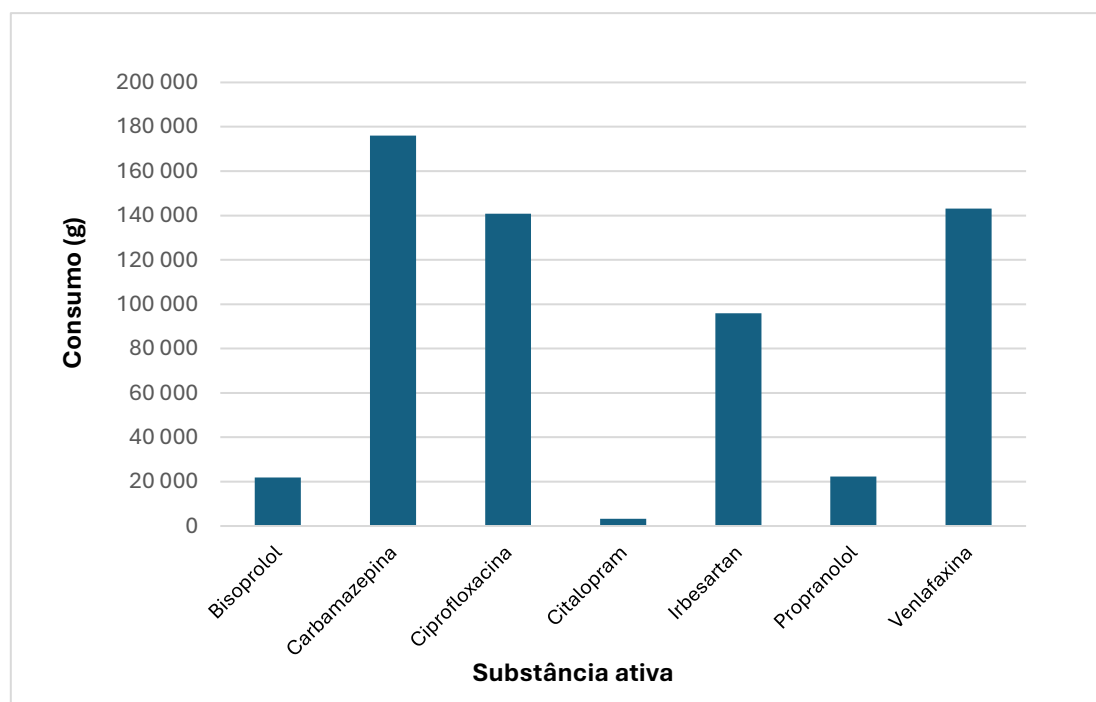
A Tabela 7 apresenta as concentrações médias de fármacos detetados em diferentes tipos de água da região do Algarve nos anos de 2022 e 2023. De forma geral, registaram-se valores mais elevados nos efluentes de ETAR e nas águas superficiais, enquanto as águas subterrâneas apresentaram concentrações mais reduzidas.

**Tabela 7.** Concentração média (ng/L) de fármacos em diferentes matrizes aquáticas do Algarve nos anos de 2022 e 2023.

	Concentração média (ng/L)						
	Bisoprolol	Carbamazepina	Ciprofloxacina	Citalopram	Irbesartan	Propranolol	Venlafaxina
<b>Efluentes de ETAR</b>	111,87	293,52	25,39	136,97	327,21	2,78	388,64
<b>Águas superficiais</b>	83,21	928,24	144,95	612,31	827,80	0,03	1705,73
<b>Águas subterrâneas</b>	19,60	13,09	4,49	117,60	14,11	0,03	5,44

Entre os fármacos analisados, a carbamazepina, o irbesartan e a venlafaxina destacam-se pelas concentrações particularmente elevadas nos efluentes das ETAR, assim como, em águas superficiais, com valores que, no caso da venlafaxina, ultrapassam os 1700 ng/L. Por contraste, o propranolol surge com valores residuais. No caso das águas subterrâneas, destaca-se o citalopram, que ultrapassa as 100 ng/L, ao passo que os restantes fármacos se apresentam com concentrações relativamente baixas.

A Figura 9 permite relacionar os dados de consumo médio de medicamentos no Algarve, com a presença ambiental dos respetivos fármacos no período analisado. Observa-se uma relação entre o padrão de consumo e a presença ambiental de determinados fármacos, nomeadamente a carbamazepina, o irbesartan e a venlafaxina, que se destacam pela deteção em concentrações mais elevadas. Contudo, substâncias como o citalopram, apesar do menor consumo, encontram-se em níveis significativos no meio aquático.

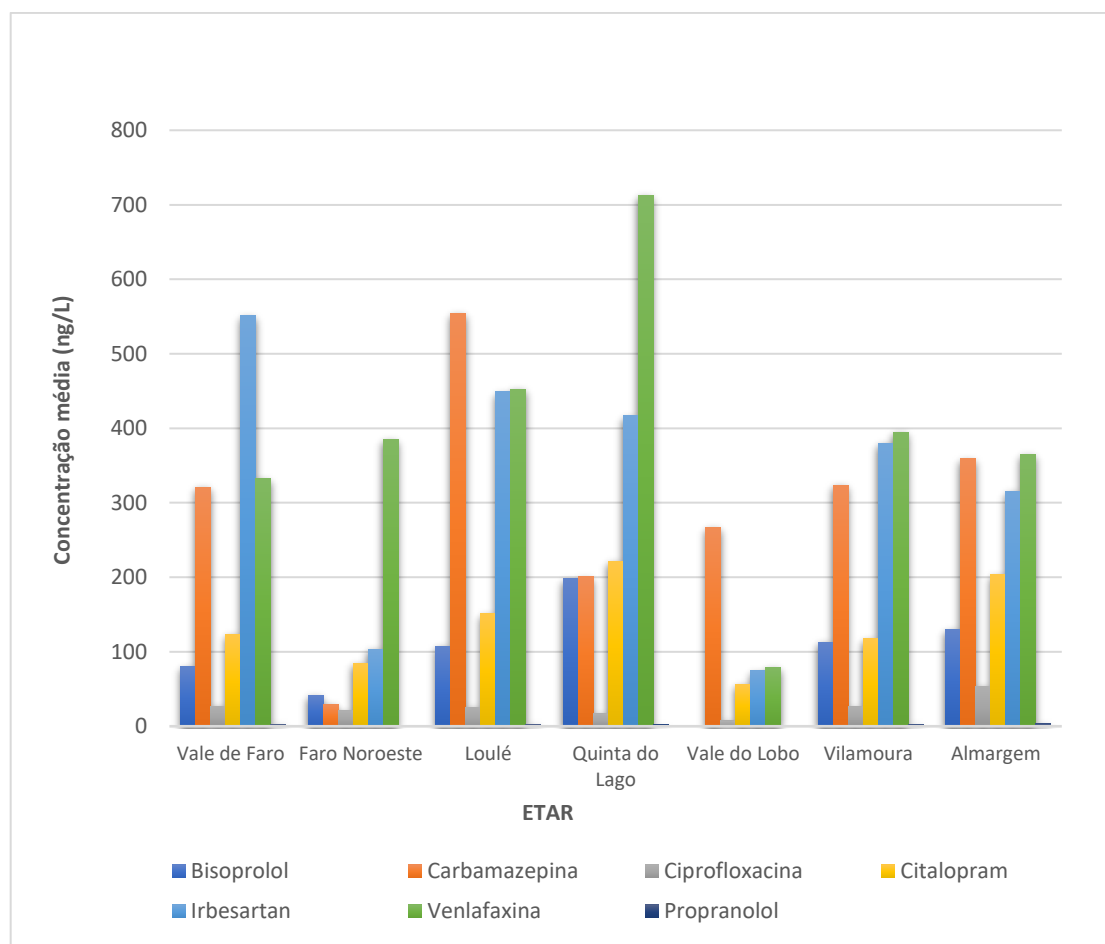


**Figura 9.** Consumo médio de fármacos (g) por substância ativa no Algarve nos anos de 2022 e 2023.

A análise dos efluentes das ETAR (Figura 10) revelou a presença de todos os fármacos em estudo, embora alguns, como o ibesartan, a carbamazepina e a venlafaxina, tenham apresentado concentrações mais elevadas na maioria das unidades.

O ibesartan destacou-se na ETAR Vale de Faro, localizada em Albufeira, enquanto a carbamazepina registou os maiores valores na ETAR de Loulé, ambos com concentrações acima de 500 ng/L. A venlafaxina, por sua vez, apresentou níveis elevados em várias ETAR, nomeadamente na da Quinta do lago onde ultrapassou os 700 ng/L.

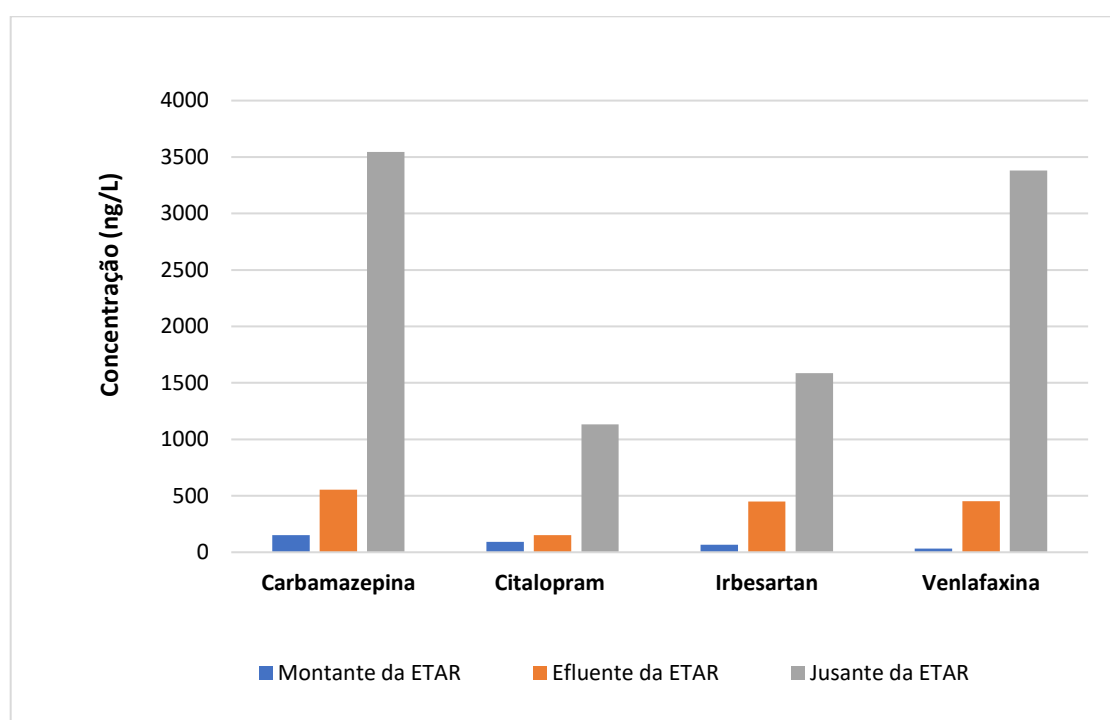
Estes três compostos foram, assim, os que mais contribuíram para a carga global de contaminantes nos efluentes.



**Figura 10.** Concentração média (ng/L) de fármacos em efluentes de ETAR da região do Algarve.

De modo a avaliar o impacto direto das descargas no meio recetor, procedeu-se à comparação das concentrações a montante e a jusante da ETAR de Loulé. Analisaram-se, neste contexto, os quatro fármacos mais abundantes nas águas superficiais — carbamazepina, citalopram, irbesartan e venlafaxina.

Os resultados evidenciam um aumento substancial das concentrações no ponto a jusante, face quer ao ponto de montante, quer ao próprio efluente. Destacam-se, em particular, a carbamazepina e a venlafaxina, com valores superiores a 3000 ng/L, conforme se pode verificar na Figura 11.



**Figura 11.** Concentração média (ng/L) de fármacos em pontos a montante, no efluente e a jusante da ETAR de Loulé.

## 6 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

No que respeita à análise da **evolução do consumo de medicamentos** no Algarve entre 2014 e 2023 e, com base nos resultados obtidos, podemos verificar um aumento significativo no uso de betabloqueadores, anti-epiléticos e diuréticos, o que pode estar associado ao envelhecimento da população e ao aumento de doenças cardiovasculares e neurológicas, tal como descrito por outros autores (94–97).

Em contrapartida, a redução observada no consumo de antidepressivos e de anti-hipertensores contraria as tendências atuais de utilização de medicamentos, o que pode ser explicado por alterações na prescrição, assim como, na introdução de novas estratégias terapêuticas que incluem a combinação de fármacos de diferentes classes. Estudos prévios têm documentado a substituição progressiva do citalopram pelo escitalopram (98), um dos antidepressivos mais consumidos no mundo (99). Do mesmo modo, a sertralina tem vindo a assumir maior relevância na prática clínica, devido ao baixo risco de interações medicamentosas e risco cardiovascular reduzido (100,101). Já a diminuição do uso da venlafaxina, pode estar associado ao maior risco de efeitos adversos, como a anorexia e disfunção sexual, o que diminui a adesão à terapêutica (102).

Relativamente aos ansiolíticos, verificou-se uma relativa estabilidade do consumo ao longo da década, embora se destaque um pico em 2020, que coincide com a pandemia de COVID-19. Este aumento pontual está de acordo com o que foi observado noutros países, onde também se registou um maior consumo de benzodiazepinas durante a pandemia (103,104).

Por sua vez, os valores de consumo de antibióticos apresentaram-se reduzidos e relativamente estáveis ao longo do período analisado. Contudo, como apenas foram incluídas duas substâncias ativas na análise, estes resultados não podem ser considerados como representativos. O mesmo acontece com

antidislipidémico em estudo, cuja utilização é marginal face a outras classes de antidislipidémicos, em particular as estatinas, que atualmente constituem a principal estratégia farmacológica no tratamento das dislipidemias (105).

Em relação ao estudo das **práticas de armazenamento** nos domicílios dos agregados familiares do Algarve, este revelou diferenças marcantes entre 2014 e 2024. Em 2014 predominavam fármacos para o sistema nervoso central, aparelho digestivo, locomotor e cardiovascular, refletindo uma presença marcante de medicamentos de uso crónico. Em 2024 destacaram-se sobretudo os analgésicos e AINE, presentes em 95% dos domicílios, seguidos por medicamentos para sintomas de constipação/gripe, fármacos cardiovasculares e psicotrópicos. Esta alteração pode sugerir um aumento da automedicação em situações agudas e um possível impacto das infeções respiratórias sazonais e do aumento de problemas de saúde mental, fenómeno amplamente descrito na última década, em particular após a pandemia de COVID-19.

Relativamente ao **descarte dos medicamentos** fora do prazo de validade, estima-se 45% da população do algarve continua a recorrer ao lixo comum e sanita para o fazer. Esta situação é preocupante, pois estas vias representam rotas diretas de introdução de fármacos no ambiente.

O estudo da **presença de fármacos nas águas** revelou a existência de uma relação entre os padrões de consumo e a sua deteção no ambiente aquático para fármacos como a carbamazepina, o irbesartan e a venlafaxina. Por outro lado, verificou-se que substâncias como o citalopram, apesar de apresentarem consumos inferiores, surgem em concentrações ambientais significativas, evidenciando que o consumo não é o único fator determinante da sua ocorrência no meio hídrico. Esta tendência pode ser explicada, em parte, por características farmacocinéticas do composto, pois uma fração não negligenciável é excretada inalterada, 12–23% pela urina e cerca de 10% nas fezes (106).

Nos **efluentes das ETAR**, foram detetadas concentrações mais elevadas de carbamazepina (293,52 ng/L), irbesartan (327,21 ng/L) e venlafaxina (388,64 ng/L), valores que vão ao encontro com o descrito na literatura (23,38,39,50),

reforçando a evidência de que determinados fármacos persistem mesmo após o tratamento das águas (23,38,50). Isto resulta em grande parte, do facto das ETAR convencionais não terem sido concebidos para remover eficazmente microcontaminantes (20), apresentando frequentemente taxas de eliminação inferiores a 10% (21). Esta limitação está relacionada com a complexidade química e com a diversidade estrutural e funcional destes compostos, características que tendem a reduzir a eficácia dos processos de remoção convencionais (22).

A carbamazepina, apesar de apenas cerca de 1% da dose administrada ser excretada inalterada na urina (107) é um fármaco altamente recalcitrante, permanecendo no ambiente durante longos períodos e sendo amplamente utilizado como marcador de contaminação (49). A venlafaxina, por sua vez, apresenta uma excreção urinária elevada: cerca de 87% da dose total é eliminada por via renal, dos quais 5% como composto inalterado e uma proporção significativa sob a forma do metabolito ativo *O-desmetilvenlafaxina* (29% não conjugada; 27% conjugada) (108). Esta elevada taxa de excreção contribui para a sua persistência no meio hídrico, uma vez que tanto o fármaco original como os metabolitos apresentam atividade biológica e são dificilmente removidos pelas tecnologias convencionais de tratamento.

Em contraste, o propranolol apresentou concentrações residuais nos efluentes (2,78 ng/L), o que é coerente com a sua farmacocinética: a eliminação faz-se quase exclusivamente por biotransformação hepática (até 90%) (109). Deste modo, a quantidade de fármaco inalterado que chega à rede de esgotos é reduzida, refletindo-se nos baixos níveis observados após o tratamento das águas residuais.

Nas **águas superficiais**, a venlafaxina apresentou valores particularmente elevados, atingindo em média 1705,73 ng/L, ultrapassando os reportados em outros estudos (7,23,39,41,42). A mesma tendência foi observada para a carbamazepina (928,24 ng/L) (22,23,38–40,42,44) e o irbesartan (827,80 ng/L) (7,23,42). Estes resultados refletem a elevada persistência e baixa taxa de

remoção destes compostos nos sistemas convencionais de tratamento de águas residuais, de acordo com o reportado em estudos nacionais e internacionais (7,40). Contudo, a os valores registados vão contra o gradiente habitualmente descrito para o ambiente aquático, em que as concentrações de fármacos se esperam ser mais elevadas nos efluentes de ETAR do que nas águas superficiais, o que pode sugerir outras fontes de contaminação, como as descargas de águas residuais não tratadas (39).

As concentrações em **águas subterrâneas** foram globalmente baixas (tipicamente <20 ng/L), com uma exceção marcada para o citalopram (116,7 ng/L), o que pode resultar de infiltração de águas residuais não tratadas, da ausência ou ineficácia dos sistemas de drenagem de águas residuais e da elevada permeabilidade dos solos (45,46,49).

No que respeita ao **impacto ambiental das descargas das ETAR nas águas superficiais**, verificou-se um aumento substancial das concentrações no ponto a jusante, em comparação com o ponto de montante da ETAR e com o próprio efluente tratado. Destacaram-se a carbamazepina e a venlafaxina, que ultrapassaram os 3000 ng/L, evidenciando a persistência destes compostos e sugerindo potenciais contributos adicionais de contaminação.

Paralelamente, foram identificados casos de remoção negativa, em que a concentração no efluente tratado é superior à do afluente. Este comportamento, documentado para compostos como a carbamazepina, é geralmente atribuído à hidrólise de conjugados excretados ou à desconjugação de metabolitos durante o tratamento biológico, processos que convertem formas inicialmente não detetáveis em compostos livres quantificáveis (38). Esta evidência reforça a complexidade da avaliação da eficiência das ETAR, uma vez que, a aparente ineficácia pode também resultar de transformações metabólicas e microbiológicas que ocorrem no interior do sistema.

## 7 CONCLUSÃO

O presente trabalho permitiu aprofundar a compreensão da relação entre o consumo de medicamentos e a contaminação ambiental no Algarve, evidenciando de que forma as tendências de utilização e as práticas em meio doméstico se refletem na qualidade da água da região.

A análise do consumo de medicamentos ao longo da última década revelou tendências semelhantes às observadas a nível nacional e internacional, refletindo fatores demográficos, epidemiológicos e alterações nas práticas de prescrição. O aumento do uso de betabloqueadores, antiepiléticos e diuréticos poderá ser explicado pelo envelhecimento populacional e pela maior prevalência de doenças crónicas. No caso dos antidepressivos, verificou-se uma diminuição do consumo de citalopram e pelo aumento da sertralina e do escitalopram, mudança que reflete a preferência por fármacos com melhor perfil de eficácia, tolerabilidade e segurança. Quanto aos ansiolíticos, observou-se uma estabilidade global do consumo, interrompida por um pico em 2020, coincidente com a pandemia de COVID-19.

Os agregados familiares evidenciaram uma elevada prevalência de analgésicos e medicamentos de venda livre em 2024, em contraste com a predominância de fármacos de uso crónico em 2014. É de salientar que 45% da população ainda descarta medicamentos vencidos no lixo ou sanita, constituindo uma via direta de contaminação ambiental.

Nas águas analisadas, destacaram-se concentrações elevadas de carbamazepina, venlafaxina, irbesartan e citalopram. Estes resultados confirmam a relação entre o consumo humano e a contaminação ambiental, mas também evidenciam a influência da farmacocinética e da persistência química de cada substância. Por outro lado, a deteção de valores mais altos a jusante das ETAR, bem como, situações de remoção negativa, mostram não só as limitações das tecnologias de tratamento de águas residuais atualmente usadas, mas

também, a complexidade dos processos de transformação que ocorrem no meio ambiente.

Em conclusão, este estudo demonstra que a contaminação farmacêutica das águas do Algarve, resulta em grande parte, do consumo e descarte de medicamentos pela população e das limitações inerentes aos sistemas convencionais de tratamento de águas residuais.

Não obstante, importa salientar que o presente trabalho deve ser entendido como um ponto de partida, sendo imprescindível que investigações futuras integrem o estudo do consumo de medicamentos em contexto hospitalar, bem como, os fármacos de uso veterinário, de modo a proporcionar uma visão mais abrangente das fontes de contaminação. A consolidação deste conhecimento será fundamental para apoiar a definição de estratégias de gestão sustentável dos recursos hídricos, contribuindo para a proteção do ambiente e da Saúde Pública. Paralelamente, importa promover ações de sensibilização dirigidas à população e reforçar o envolvimento dos profissionais de saúde, enquanto agentes fundamentais na educação para o uso racional e descarte adequado dos medicamentos, potenciando assim, uma resposta mais eficaz e integrada a este desafio.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ordem dos Farmacêuticos. Medicamento e ambiente posição da ordem dos farmacêuticos, 2024. [Internet]. [citado 27 de março de 2025]. Disponível em: [https://ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/medicamento\\_e\\_ambiente\\_v3\\_22112024\\_1217910497674197438970b.pdf](https://ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/medicamento_e_ambiente_v3_22112024_1217910497674197438970b.pdf)
2. Almeida CMM. Overview of Sample Preparation and Chromatographic Methods to Analysis Pharmaceutical Active Compounds in Waters Matrices. *Separations*. fevereiro de 2021;8(2):16.
3. Pal A, He Y, Jekel M, Reinhard M, Gin KYH. Emerging contaminants of public health significance as water quality indicator compounds in the urban water cycle. *Environment International*. 1 de outubro de 2014;71:46–62.
4. EPAL [Internet]. 2025 [citado 25 de junho de 2025]. Disponível em: <https://www.epal.pt/EPAL/menu/epal/comunica%C3%A7%C3%A3o-ambiental/ciclo-da-%C3%A1gua>
5. Gani KM, Hlongwa N, Abunama T, Kumari S, Bux F. Emerging contaminants in South African water environment- a critical review of their occurrence, sources and ecotoxicological risks. *Chemosphere*. 1 de abril de 2021;269:128737.
6. Puri M, Gandhi K, Suresh Kumar M. A global overview of endocrine disrupting chemicals in the environment: occurrence, effects, and treatment methods. *Int J Environ Sci Technol*. 1 de novembro de 2023;20(11):12875–902.
7. Lopez FJ, Pitarch E, Botero-Coy AM, Fabregat-Safont D, Ibáñez M, Marin JM, et al. Removal efficiency for emerging contaminants in a WWTP from Madrid (Spain) after secondary and tertiary treatment and environmental impact on the Manzanares River. *Science of The Total Environment*. 15 de março de 2022;812:152567.
8. Hernando MD, Mezcua M, Fernández-Alba AR, Barceló D. Environmental risk assessment of pharmaceutical residues in wastewater effluents, surface waters and sediments. *Talanta*. 15 de abril de 2006;69(2):334–42.
9. Ankley GT, Brooks BW, Huggett DB, Sumpter JP. Repeating history: Pharmaceuticals in the environment. *Environmental Science and Technology*. 2007;41(24):8211–7.
10. Patel M, Kumar R, Kishor K, Mlsna T, Pittman CUJr, Mohan D. Pharmaceuticals of Emerging Concern in Aquatic Systems: Chemistry, Occurrence, Effects, and Removal Methods. *Chem Rev*. 27 de março de 2019;119(6):3510–673.

11. Rivera-Utrilla J, Sánchez-Polo M, Ferro-García MÁ, Prados-Joya G, Ocampo-Pérez R. Pharmaceuticals as emerging contaminants and their removal from water. A review. *Chemosphere*. 1 de outubro de 2013;93(7):1268–87.
12. Rodrigues JA, Silva S, Cardoso VV, Benoliel MJ, Cardoso E, Coelho MR, et al. Screening and Seasonal Behavior of Analgesics, Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs, and Antibiotics in Two Urban Wastewater Treatment Plants. *Environmental Management*. 1 de setembro de 2021;68(3):411–25.
13. Geissen V, Mol H, Klumpp E, Umlauf G, Nadal M, van der Ploeg M, et al. Emerging pollutants in the environment: A challenge for water resource management. *International Soil and Water Conservation Research*. 1 de março de 2015;3(1):57–65.
14. Sharma BM, Bečanová J, Scheringer M, Sharma A, Bharat GK, Whitehead PG, et al. Health and ecological risk assessment of emerging contaminants (pharmaceuticals, personal care products, and artificial sweeteners) in surface and groundwater (drinking water) in the Ganges River Basin, India. *Science of The Total Environment*. 1 de janeiro de 2019;646:1459–67.
15. Rosenfeld PE, Feng LGH. 16 - Emerging Contaminants. Em: Rosenfeld PE, Feng LGH, editores. *Risks of Hazardous Wastes* [Internet]. Boston: William Andrew Publishing; 2011 [citado 6 de maio de 2025]. p. 215–22. Disponível em:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781437778427000167>
16. Yadav S, Jadeja N, Dafale N, Purohit H, Kapley A. Pharmaceuticals and personal care products mediated antimicrobial resistance: Future challenges. Em 2019.
17. Mazhandu Z, Mashifana T. Active pharmaceutical contaminants in drinking water: myth or fact? *Daru*. dezembro de 2024;32(2):925–45.
18. Cabello FC, Godfrey HP, Tomova A, Ivanova L, Dölz H, Millanao A, et al. Antimicrobial use in aquaculture re-examined: its relevance to antimicrobial resistance and to animal and human health. *Environmental Microbiology*. 2013;15(7):1917–42.
19. Wilkinson JL, Hooda PS, Swinden J, Barker J, Barton S. Spatial (bio)accumulation of pharmaceuticals, illicit drugs, plasticisers, perfluorinated compounds and metabolites in river sediment, aquatic plants and benthic organisms. *Environmental Pollution*. 1 de março de 2018;234:864–75.
20. Afonso-Olivares C, Sosa-Ferrera Z, Santana-Rodríguez JJ. Occurrence and environmental impact of pharmaceutical residues from conventional and natural wastewater treatment plants in Gran Canaria (Spain). *Science of The Total Environment*. 1 de dezembro de 2017;599–600:934–43.

21. Khan S, Naushad Mu, Govarathanan M, Iqbal J, Alfadul SM. Emerging contaminants of high concern for the environment: Current trends and future research. *Environmental Research*. 1 de maio de 2022;207:112609.
22. Rivera-Jaimes JA, Postigo C, Melgoza-Alemán RM, Aceña J, Barceló D, López de Alda M. Study of pharmaceuticals in surface and wastewater from Cuernavaca, Morelos, Mexico: Occurrence and environmental risk assessment. *Science of The Total Environment*. 1 de fevereiro de 2018;613–614:1263–74.
23. Gros M, Rodríguez-Mozaz S, Barceló D. Fast and comprehensive multi-residue analysis of a broad range of human and veterinary pharmaceuticals and some of their metabolites in surface and treated waters by ultra-high-performance liquid chromatography coupled to quadrupole-linear ion trap tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*. 27 de julho de 2012;1248:104–21.
24. Oluwole AO, Omotola EO, Olatunji OS. Pharmaceuticals and personal care products in water and wastewater: a review of treatment processes and use of photocatalyst immobilized on functionalized carbon in AOP degradation. *BMC Chemistry*. 22 de outubro de 2020;14(1):62.
25. Lin AYC, Wang XH, Lin CF. Impact of wastewaters and hospital effluents on the occurrence of controlled substances in surface waters. *Chemosphere*. 1 de outubro de 2010;81(5):562–70.
26. Valdés ME, Huerta B, Wunderlin DA, Bistoni MA, Barceló D, Rodríguez-Mozaz S. Bioaccumulation and bioconcentration of carbamazepine and other pharmaceuticals in fish under field and controlled laboratory experiments. Evidences of carbamazepine metabolization by fish. *Science of The Total Environment*. 1 de julho de 2016;557–558:58–67.
27. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 15 de janeiro de 1997;23(1):3–25.
28. UE. DIRETIVA 2000/60/CE [Internet]. 2000 [citado 7 de julho de 2025]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/HTML/?uri=CELEX:32000L0060>
29. UE. DIRETIVA 2008/105/CE [Internet]. 2008 [citado 7 de julho de 2025]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2008/105/oj/eng>
30. UE. DIRETIVA 2013/39/UE [Internet]. 2013 [citado 7 de julho de 2025]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2013/39/oj/eng>

31. UE. DECISÃO DE EXECUÇÃO (UE) 2025/439 [Internet]. 2025 [citado 22 de junho de 2025]. Disponível em: [https://eur-lex.europa.eu/eli/dec\\_impl/2025/439/oj/eng](https://eur-lex.europa.eu/eli/dec_impl/2025/439/oj/eng)
32. UE. DECISÃO DE EXECUÇÃO (UE) 2015/ 495 DA COMISSÃO [Internet]. 2015 [citado 22 de junho de 2025]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32015D0495>
33. UE. DECISÃO DE EXECUÇÃO (UE) 2018/ 840 [Internet]. 2018 [citado 22 de junho de 2025]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018D0840>
34. UE. DECISÃO DE EXECUÇÃO (EU) 2020/1161 [Internet]. 2020 [citado 25 de junho de 2025]. Disponível em: [https://eur-lex.europa.eu/eli/dec\\_impl/2020/1161/oj/eng](https://eur-lex.europa.eu/eli/dec_impl/2020/1161/oj/eng)
35. UE. DECISÃO DE EXECUÇÃO (UE) 2022/1307 [Internet]. 2022 [citado 25 de junho de 2025]. Disponível em: [https://eur-lex.europa.eu/eli/dec\\_impl/2022/1307/oj/eng](https://eur-lex.europa.eu/eli/dec_impl/2022/1307/oj/eng)
36. Kosjek T, Heath E. Occurrence, fate and determination of cytostatic pharmaceuticals in the environment. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 1 de julho de 2011;30(7):1065–87.
37. Rodrigues JA, Silva S, Cardoso VV, Benoliel MJ, Cardoso E, Coelho MR, et al. Screening and Seasonal Behavior of Analgesics, Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs, and Antibiotics in Two Urban Wastewater Treatment Plants. *Environmental Management*. 1 de setembro de 2021;68(3):411–25.
38. Kasprzyk-Hordern B, Dinsdale RM, Guwy AJ. The removal of pharmaceuticals, personal care products, endocrine disruptors and illicit drugs during wastewater treatment and its impact on the quality of receiving waters. *Water Research*. 1 de fevereiro de 2009;43(2):363–80.
39. Paíga P, Santos LHMLM, Ramos S, Jorge S, Silva JG, Delerue-Matos C. Presence of pharmaceuticals in the Lis river (Portugal): Sources, fate and seasonal variation. *Science of The Total Environment*. 15 de dezembro de 2016;573:164–77.
40. Pereira AMPT, Silva LJG, Laranjeiro CSM, Meisel LM, Lino CM, Pena A. Human pharmaceuticals in Portuguese rivers: The impact of water scarcity in the environmental risk. *Science of The Total Environment*. 31 de dezembro de 2017;609:1182–91.
41. Huerta B, Rodriguez-Mozaz S, Nannou C, Nakis L, Ruhí A, Acuña V, et al. Determination of a broad spectrum of pharmaceuticals and endocrine disruptors in biofilm from a waste water treatment plant-impacted river. *Science of The Total Environment*. 1 de janeiro de 2016;540:241–9.

42. Archer E, Petrie B, Kasprzyk-Hordern B, Wolfaardt GM. The fate of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs), endocrine disrupting contaminants (EDCs), metabolites and illicit drugs in a WWTW and environmental waters. *Chemosphere*. 1 de maio de 2017;174:437–46.
43. Gonzalez-Rey M, Tapie N, Le Menach K, Dévier MH, Budzinski H, Bebianno MJ. Occurrence of pharmaceutical compounds and pesticides in aquatic systems. *Mar Pollut Bull*. 15 de julho de 2015;96(1–2):384–400.
44. Madureira TV, Barreiro JC, Rocha MJ, Rocha E, Cass QB, Tiritan ME. Spatiotemporal distribution of pharmaceuticals in the Douro River estuary (Portugal). *Science of The Total Environment*. 15 de outubro de 2010;408(22):5513–20.
45. Gasco Cavero S, García-Gil A, Cruz-Pérez N, Martín Rodríguez LF, Laspidou C, Contreras-Llin A, et al. First emerging pollutants profile in groundwater of the volcanic active island of El Hierro (Canary Islands). *Science of The Total Environment*. 10 de maio de 2023;872:162204.
46. Djeugoue B, Nlend B, Ngo Boum-Nkot S, Celle H, Ben Nasr W, Vystavna Y, et al. Emerging organic compounds in surface and groundwater reflect the urban dynamics in sub-Saharan cities. *Science of The Total Environment*. 15 de dezembro de 2024;956:177217.
47. de Jesus Gaffney V, Almeida CMM, Rodrigues A, Ferreira E, Benoliel MJ, Cardoso VV. Occurrence of pharmaceuticals in a water supply system and related human health risk assessment. *Water Research*. 1 de abril de 2015;72:199–208.
48. Muambo KE, Kim MG, Kim DH, Park S, Oh JE. Pharmaceuticals in raw and treated water from drinking water treatment plants nationwide: Insights into their sources and exposure risk assessment. *Water Research X*. 1 de setembro de 2024;24:100256.
49. Tran NH, Li J, Hu J, Ong SL. Occurrence and suitability of pharmaceuticals and personal care products as molecular markers for raw wastewater contamination in surface water and groundwater. *Environ Sci Pollut Res*. 1 de março de 2014;21(6):4727–40.
50. Rivera-Jaimes JA, Postigo C, Melgoza-Alemán RM, Aceña J, Barceló D, López De Alda M. Study of pharmaceuticals in surface and wastewater from Cuernavaca, Morelos, Mexico: Occurrence and environmental risk assessment. *Science of The Total Environment*. fevereiro de 2018;613–614:1263–74.
51. United Nations. The United Nations World Water Development Report 2022 - GROUNDWATER Making the invisible visible [Internet]. 2022 [citado 3 de maio de 2025]. Disponível em: <https://www.unwater.org/publications/un-world-water-development-report-2022>

52. Klanovicz N, Pinto CA. Occurrence of pharmaceutically active compounds in groundwater and their effects to the human health. *Environ Sci Pollut Res.* 1 de maio de 2024;31(23):33223–38.
53. Ashfaq M, Nawaz Khan K, Saif Ur Rehman M, Mustafa G, Faizan Nazar M, Sun Q, et al. Ecological risk assessment of pharmaceuticals in the receiving environment of pharmaceutical wastewater in Pakistan. *Ecotoxicology and Environmental Safety.* 1 de fevereiro de 2017;136:31–9.
54. Llamas MI, Fernández-Valenzuela PJ, Vadillo I, Sanmiguel-Martí M, Rambla-Nebot J, Aranda-Mares JL, et al. Study of the presence and environmental risk of organic contaminants policed by the European Union and other organic compounds in the water resources of a region overlapping protected areas: The Guadiaro River basin (southern Spain). *Journal of Environmental Management.* 1 de novembro de 2023;345:118903.
55. Wang Z, Du Y, Yang C, Liu X, Zhang J, Li E, et al. Occurrence and ecological hazard assessment of selected antibiotics in the surface waters in and around Lake Honghu, China. *Science of The Total Environment.* 31 de dezembro de 2017;609:1423–32.
56. Fernandes MJ, Paíga P, Silva A, Llaguno CP, Carvalho M, Vázquez FM, et al. Antibiotics and antidepressants occurrence in surface waters and sediments collected in the north of Portugal. *Chemosphere.* 1 de janeiro de 2020;239:124729.
57. Houtman CJ. Emerging contaminants in surface waters and their relevance for the production of drinking water in Europe. *Journal of Integrative Environmental Sciences.* 1 de dezembro de 2010;7(4):271–95.
58. Miller TH, Bury NR, Owen SF, MacRae JI, Barron LP. A review of the pharmaceutical exposome in aquatic fauna. *Environmental Pollution.* 1 de agosto de 2018;239:129–46.
59. Wilkinson JL, Hooda ,Peter S., Barker ,James, Barton ,Stephen, and Swinden J. Ecotoxic pharmaceuticals, personal care products, and other emerging contaminants: A review of environmental, receptor-mediated, developmental, and epigenetic toxicity with discussion of proposed toxicity to humans. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology.* 16 de fevereiro de 2016;46(4):336–81.
60. Moreno-González R, Rodríguez-Mozaz S, Huerta B, Barceló D, León VM. Do pharmaceuticals bioaccumulate in marine molluscs and fish from a coastal lagoon? *Environmental Research.* 1 de abril de 2016;146:282–98.
61. Gomes IB, Simões LC, Simões M. The effects of emerging environmental contaminants on *Stenotrophomonas maltophilia* isolated from drinking water in planktonic and sessile states. *Sci Total Environ.* 1 de dezembro de 2018;643:1348–56.

62. Solé M, Raldua D, Piferrer F, Barceló D, Porte C. Feminization of wild carp, *Cyprinus carpio*, in a polluted environment: plasma steroid hormones, gonadal morphology and xenobiotic metabolizing system. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*. 1 de outubro de 2003;136(2):145–56.
63. Weinberger J, Klaper R. Environmental concentrations of the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine impact specific behaviors involved in reproduction, feeding and predator avoidance in the fish *Pimephales promelas* (fathead minnow). *Aquatic Toxicology*. 1 de junho de 2014;151:77–83.
64. Galus M, Jeyaranjan J, Smith E, Li H, Metcalfe C, Wilson JY. Chronic effects of exposure to a pharmaceutical mixture and municipal wastewater in zebrafish. *Aquatic Toxicology*. 15 de maio de 2013;132–133:212–22.
65. Schwaiger J, Ferling H, Mallow U, Wintermayr H, Negele RD. Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac: Part I: histopathological alterations and bioaccumulation in rainbow trout. *Aquatic Toxicology*. 10 de junho de 2004;68(2):141–50.
66. Hossain MS, Kubec J, Guo W, Roje S, Ložek F, Grabicová K, et al. A combination of six psychoactive pharmaceuticals at environmental concentrations alter the locomotory behavior of clonal marbled crayfish. *Science of The Total Environment*. 10 de janeiro de 2021;751:141383.
67. Castaño-Ortiz JM, Courant F, Gomez E, García-Pimentel MM, León VM, Campillo JA, et al. Combined exposure of the bivalve *Mytilus galloprovincialis* to polyethylene microplastics and two pharmaceuticals (citalopram and bezafibrate): Bioaccumulation and metabolomic studies. *Journal of Hazardous Materials*. 15 de setembro de 2023;458:131904.
68. Godoy AA, Oliveira AC de, Silva JGM, Azevedo CC de J, Domingues I, Nogueira AJA, et al. Single and mixture toxicity of four pharmaceuticals of environmental concern to aquatic organisms, including a behavioral assessment. *Chemosphere*. 1 de novembro de 2019;235:373–82.
69. Rathi BS, Kumar PS, Show PL. A review on effective removal of emerging contaminants from aquatic systems: Current trends and scope for further research. *Journal of Hazardous Materials*. 5 de maio de 2021;409:124413.
70. Zainab SM, Junaid M, Xu N, Malik RN. Antibiotics and antibiotic resistant genes (ARGs) in groundwater: A global review on dissemination, sources, interactions, environmental and human health risks. *Water Research*. 15 de dezembro de 2020;187:116455.
71. Murray FJ, Monnot AD, Jacobson-Kram D, Cohen SM, Hardisty JF, Bandara SB, et al. A critical review of the acetaminophen preclinical carcinogenicity and tumor promotion data and their implications for its carcinogenic hazard

- potential. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 1 de dezembro de 2020;118:104801.
72. Goldstein M, Shenker M, Chefetz B. Insights into the Uptake Processes of Wastewater-Borne Pharmaceuticals by Vegetables. *Environ Sci Technol*. 20 de maio de 2014;48(10):5593–600.
73. Shenker M, Harush D, Ben-Ari J, Chefetz B. Uptake of carbamazepine by cucumber plants – A case study related to irrigation with reclaimed wastewater. *Chemosphere*. 1 de fevereiro de 2011;82(6):905–10.
74. Eggen T, Asp TN, Grave K, Hormazabal V. Uptake and translocation of metformin, ciprofloxacin and narasin in forage- and crop plants. *Chemosphere*. 1 de setembro de 2011;85(1):26–33.
75. Trapp S. Plant uptake and transport models for neutral and ionic chemicals. *Environ Sci & Pollut Res*. 1 de janeiro de 2004;11(1):33–9.
76. Winker M, Clemens J, Reich M, Gulyas H, Otterpohl R. Ryegrass uptake of carbamazepine and ibuprofen applied by urine fertilization. *Science of The Total Environment*. 15 de março de 2010;408(8):1902–8.
77. Paltiel O, Fedorova G, Tadmor G, Kleinstern G, Maor Y, Chefetz B. Human Exposure to Wastewater-Derived Pharmaceuticals in Fresh Produce: A Randomized Controlled Trial Focusing on Carbamazepine. *Environ Sci Technol*. 19 de abril de 2016;50(8):4476–82.
78. Shi Q, Xiong Y, Kaur P, Sy ND, Gan J. Contaminants of emerging concerns in recycled water: Fate and risks in agroecosystems. *Science of The Total Environment*. 25 de março de 2022;814:152527.
79. Rodrigues F, Durães L, Simões NEC, Pereira AMPT, Silva LJG, João Feio M. Pharmaceuticals in urban streams: A review of their detection and effects in the ecosystem. *Water Research*. 1 de janeiro de 2025;268:122657.
80. Gonzalez Peña O, Lopez Zavala M, Cabral Ruelas H. Pharmaceuticals Market, Consumption Trends and Disease Incidence Are Not Driving the Pharmaceutical Research on Water and Wastewater. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 4 de março de 2021;18:2532.
81. Hernández-Tenorio R, González-Juárez E, Guzmán-Mar JL, Hinojosa-Reyes L, Hernández-Ramírez A. Review of occurrence of pharmaceuticals worldwide for estimating concentration ranges in aquatic environments at the end of the last decade. *Journal of Hazardous Materials Advances*. 1 de novembro de 2022;8:100172.
82. World Health Organization. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [Internet]. [citado 11 de abril de 2025]. Disponível em: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/methodology>

83. Ramalhinho I, Ribeirinho M, Vieira I, Cabrita J. A evolução do consumo de antibióticos em ambulatório em Portugal continental 2000-2009. *Acta Médica Portuguesa*. 25 de maio de 2012;25(1):20–8.
84. Portal do INE [Internet]. [citado 11 de abril de 2025]. Disponível em: [https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine\\_indicadores&indOcorrCod=0008268&xlang=pt&contexto=bd&selTab=tab2](https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_indicadores&indOcorrCod=0008268&xlang=pt&contexto=bd&selTab=tab2)
85. Álvarez M, Eiros JM, Pastor E, Sierra E. Consumo de antibióticos de uso sistémico en la comunidad de Castilla y León. *Semergen*. 1 de dezembro de 2011;37(10):534–9.
86. McNulty CAM, Nichols T, Boyle PJ, Woodhead M, Davey P. The English antibiotic awareness campaigns: did they change the public's knowledge of and attitudes to antibiotic use? *J Antimicrob Chemother*. julho de 2010;65(7):1526–33.
87. Mastroianni P de C [UNESP, Lucchetta RC [UNESP, Sarra J dos R [UNESP, Fernandez Galduroz JC. Estoque doméstico e uso de medicamentos em uma população cadastrada na estratégia saúde da família no Brasil. 1 de maio de 2011 [citado 3 de setembro de 2025]; Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/7824>
88. Tourinho FSV, Bucaretychi F, Stephan C, Cordeiro R. Home medicine chests and their relationship with self-medication in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(5):416–22.
89. Schenkel EP, Carvalho Fernádes L, Serrate Mengue S. Como são armazenados os medicamentos nos domicílios? How are drugs stored in the households? [Internet]. 2005 [citado 3 de setembro de 2025];24, n.º 2. Disponível em: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/6743>
90. Al Dweik R, Ajaj R, Hafez W. Public awareness of medication disposal and its impact on environmental and public health: A cross-sectional study in the United Arab Emirates. *Informatics in Medicine Unlocked*. 1 de janeiro de 2024;50:101580.
91. Tong AYC, Peake BM, Braund R. Disposal practices for unused medications around the world. *Environ Int*. janeiro de 2011;37(1):292–8.
92. Heberer T. Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data. *Toxicology Letters*. 10 de maio de 2002;131(1):5–17.
93. Standen K, Costa L, Hugman R, Monteiro JP. Integration of Managed Aquifer Recharge into the Water Supply System in the Algarve Region, Portugal. *Water*. janeiro de 2023;15(12):2286.

94. Carmona Araújo A, Fernandes E, Franco Ruivo I, Machado M do C, Faria Vaz A, Furtado C. Prevalence of Outpatient Use of Medicines by the Elderly Population in Portugal: A Cross-Sectional Study. *Acta Med Port.* 4 de dezembro de 2023;36(12):792–801.
95. Gavina C, Carvalho DS, Valente F, Bernardo F, Dinis-Oliveira RJ, Santos-Araújo C, et al. 20 Years of Real-World Data to Estimate the Prevalence of Heart Failure and Its Subtypes in an Unselected Population of Integrated Care Units. *Journal of Cardiovascular Development and Disease.* maio de 2022;9(5):149.
96. Seo JG, Cho YW, Kim KT, Kim DW, Yang KI, Lee ST, et al. Pharmacological Treatment of Epilepsy in Elderly Patients. *Journal of Clinical Neurology.* 1 de outubro de 2020;16(4):556–61.
97. Zhou M, Zhao G, Zeng Y, Zhu J, Cheng F, Liang W. Aging and Cardiovascular Disease: Current Status and Challenges. *Rev Cardiovasc Med.* 8 de abril de 2022;23(4):135.
98. Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, McGuire H, et al. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 15 de abril de 2009;(2):CD006532.
99. Yin J, Song X, Wang C, Lin X, Miao M. Escitalopram versus other antidepressive agents for major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 24 de novembro de 2023;23(1):876.
100. Wozniak G, Toska A, Saridi M, Mouzas O. Serotonin reuptake inhibitor antidepressants (SSRIs) against atherosclerosis. *Med Sci Monit.* 22 de agosto de 2011;17(9):RA205–14.
101. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 7 de abril de 2018;391(10128):1357–66.
102. Kamp CB, Petersen JJ, Faltermeier P, Juul S, Siddiqui F, Moncrieff J, et al. The risks of adverse events with venlafaxine for adults with major depressive disorder: a systematic review of randomised clinical trials with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 23 de outubro de 2024;33:e51.
103. de Dios C, Fernandes BS, Whalen K, Bandewar S, Suchting R, Weaver MF, et al. Prescription fill patterns for benzodiazepine and opioid drugs during the COVID-19 pandemic in the United States. *Drug Alcohol Depend.* 1 de dezembro de 2021;229:109176.
104. Perelló M, Rio-Aige K, Rius P, Bagarí G, Jambrina AM, Gironès M, et al. Changes in prescription drug abuse during the COVID-19 pandemic

evidenced in the Catalan pharmacies. *Front Public Health* [Internet]. 14 de fevereiro de 2023 [citado 2 de outubro de 2025];11. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/public-health/articles/10.3389/fpubh.2023.1116337/full>

105. Blais JE, Wei Y, Yap KKW, Alwafi H, Ma TT, Brauer R, et al. Trends in lipid-modifying agent use in 83 countries. *Atherosclerosis*. 1 de julho de 2021;328:44–51.
106. Baumann P. Pharmacology and pharmacokinetics of citalopram and other SSRIs. *Int Clin Psychopharmacol*. março de 1996;11 Suppl 1:5–11.
107. Tolou-Ghamari Z, Zare M, Habibabadi JM, Najafi MR. A quick review of carbamazepine pharmacokinetics in epilepsy from 1953 to 2012. *J Res Med Sci*. março de 2013;18(Suppl 1):S81–5.
108. INFARMED. RCM Venlafaxina [Internet]. [citado 29 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
109. INFARMED. RCM Propranolol [Internet]. [citado 29 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>