



INSTITUTO
UNIVERSITÁRIO
DE LISBOA

Fármacos no Ambiente: O envolvimento ambiental dos indivíduos influencia as suas perceções, conhecimentos e comportamentos?

Mafalda Ferreira Sepúlveda Caldeira

Mestrado em Estudos do Ambiente e da Sustentabilidade

Orientadora:

Professora Doutora Maria Luísa Soares Almeida Pedroso de Lima, Professora Catedrática do ISCTE - Instituto Universitário de Lisboa

Novembro, 2021

Departamento de Psicologia Social e das Organizações

Fármacos no Ambiente: O envolvimento ambiental dos indivíduos influencia as suas perceções, conhecimentos e comportamentos?

Mafalda Ferreira Sepúlveda Caldeira

Mestrado em Estudos do Ambiente e da Sustentabilidade

Orientadora:

Professora Doutora Maria Luísa Soares Almeida Pedroso de Lima, Professora Catedrática do ISCTE - Instituto Universitário de Lisboa

Novembro, 2021

“(...) Cumpre o pequeno dever de cada momento; faz o que deves e está no que fazes.”

São Josemaria Escrivá

Agradecimentos

Os meus agradecimentos dirigem-se a todos os que me acompanharam no meu percurso universitário e, em particular, aos que me incentivaram ao longo da elaboração da presente dissertação de mestrado, seja através de palavras de apoio, de sugestões ou críticas construtivas. Primeiramente, gostaria de agradecer aos meus pais, Isabel Ferreira e Estêvão Caldeira, com os quais posso contar em todas as fases da minha vida. Foram eles que me inculcaram desde sempre a vontade de aprender mais e de querer atingir objetivos na minha vida para que me sinta um ser humano melhor e mais realizado, reforçando sempre que para conseguir atingir tais objetivos é necessário acreditar nas minhas capacidades, trabalhar e dedicar-me para que sejam alcançados.

À minha irmã, Mariana Caldeira, agradeço pela sua amizade única e por acreditar sempre nas minhas capacidades. Sendo eu a irmã mais velha, sinto um incentivo para a realização desta dissertação também por querer ser um exemplo para a minha irmã.

Agradeço também aos meus avós, Fernanda Ferreira e Armindo Ferreira por serem pessoas sempre presentes e que me inspiram.

À minha orientadora, Professora Doutora Maria Luísa Soares Almeida Pedroso de Lima, o meu sincero agradecimento pelo apoio e disponibilidade demonstrados ao longo de todo o processo de elaboração da dissertação de mestrado.

Quero também agradecer a todas as minhas amigas pela paciência oferecida nos momentos de maior dificuldade, por terem sempre palavras de motivação e conselhos que foram fundamentais para a realização deste trabalho.

Agradeço ainda a todos os que participaram no questionário deste estudo, que fizeram com que a execução desta investigação fosse possível.

Para que se tenha tornado possível a elaboração da presente dissertação de mestrado, foi essencial o apoio de todos os intervenientes referidos, aos quais agradeço uma vez mais.

Resumo

A presença de fármacos no ambiente é um problema ambiental emergente relacionado com o aumento do consumo de fármacos. Ainda se desconhece muito de como estes poluentes se propagam e degradam no ambiente. Consequentemente, os potenciais efeitos adversos são alvo de preocupação. São vários os fatores que podem influenciar as percepções, conhecimentos e comportamentos dos indivíduos relativamente a esta questão ambiental. Nesta perspetiva, realizou-se um estudo para conhecer a posição face a este tema de pessoas com diferente envolvimento ambiental. Participaram 381 indivíduos num inquérito por questionário. Os resultados mais relevantes mostraram que os indivíduos com formação na área do ambiente e/ou pertencentes a associação ambientalista consideram as consequências dos fármacos para o ambiente mais elevadas, revelam um maior conhecimento subjetivo sobre os riscos associados aos fármacos no ambiente, têm um maior conhecimento sobre a excreção metabólica de fármacos e têm comportamentos mais adequados relativamente ao descarte de resíduos farmacêuticos. Considerando as causas para a existência de fármacos no ambiente, os inquiridos com formação na área do ambiente e/ou pertencentes a associação ambientalista identificam a pecuária como a principal causa enquanto os restantes inquiridos consideram a atividade industrial. A poluição da água é considerada pelos dois grupos de inquiridos o principal risco associado à presença de fármacos no ambiente. A medida que os inquiridos consideram mais eficaz para reduzir a presença de resíduos de fármacos no ambiente é a sensibilização do público em geral acerca do modo como os fármacos devem ser descartados.

Palavras-chave:

Fármacos

Ambiente

Conhecimentos

Percepções

Comportamentos

Abstract

The presence of pharmaceuticals in the environment is an emerging environmental problem linked to increased consumption of pharmaceuticals. Much is still unknown about how these pollutants spread and degrade in the environment. Consequently, the potential adverse effects are a matter of concern. There are several factors that may influence the perception, knowledge and behaviors of individuals regarding this environmental problem. A sample of 381 individuals participated in a questionnaire survey. From this perspective, a study was carried out to find out the position of people with different environmental involvement on this issue. The most relevant results showed that individuals with training in the area of environment and/or belonging to environmental associations consider the consequences of pharmaceuticals in the environment to be more significant, reveal greater subjective knowledge about the risks associated with pharmaceuticals in the environment, have greater knowledge about metabolic excretion of pharmaceuticals and have more adequate behaviors related to the disposal of pharmaceutical residues. Considering the causes for the existence of pharmaceuticals in the environment, respondents with training in the area of environment and/or belonging to environmental associations identify livestock as the main cause while other respondents consider industrial activity. Water pollution is considered by both groups of respondents the main risk associated with the presence of pharmaceuticals in the environment. The measure that respondents consider the most effective in reducing the presence of pharmaceutical residues in the environment is to raise awareness among the general public about how pharmaceuticals should be disposed.

Keywords:

Pharmaceuticals

Environment

Knowledge

Perceptions

Behaviors

Índice

Agradecimentos	iii
Resumo	v
Abstract	vii
Índice de Figuras, Gráficos e Quadros	xi
Glossário de Siglas	xiii
Introdução	1
Capítulo 1. Revisão da Literatura	5
1.1. Fármacos no contexto do trabalho	5
1.2. Causas para a presença de fármacos no ambiente	8
1.2.1. Indústria Farmacêutica	10
1.2.2. Consumo de fármacos de uso humano	11
1.2.3. Resistência de resíduos fármacos nas ETAR	14
1.2.4. Consumo de fármacos de uso veterinário	16
1.2.5. Agricultura	17
1.3. Fármacos no Ambiente	18
1.3.1. Compartimento Aquático	18
1.3.2. Solo	21
1.3.3. Mobilidade dos fármacos nos compartimentos ambientais	22
1.4. Consequências da presença de fármacos no ambiente	23
1.4.1. Consequências na saúde humana	24
1.4.2. Consequências na biota	27
1.4.3. Resistência Antimicrobiana	31
1.5. Conhecimentos, percepções e comportamentos da população sobre os fármacos	33
1.6. Legislação e medidas para a prevenção dos fármacos no ambiente	37
Capítulo 2. Objetivo da Pesquisa	43
Capítulo 3. Metodologia	45
3.1. Participantes	45
3.2. Método	48
3.3. Questionário	48

3.4. Procedimento	50
3.5. Técnicas utilizadas na análise de dados	51
Capítulo 4. Apresentação de Resultados	53
Capítulo 5. Discussão de Resultados	69
5.1. Discussão e Principais Resultados	69
5.2. Contributos	73
5.3. Limitações do Estudo	73
5.4. Investigações Futuras	74
Conclusões	75
Fontes	77
Referências Bibliográficas	77
Anexos	99
Anexo A – Inquérito por Questionário	99

Índice de Figuras, Gráficos e Quadros

Figura 1.1. Principais vias de libertação de fármacos humanos e veterinários no Ambiente. O primeiro parágrafo está alinhado com o título da secção.	9
Figura 1.2. Número de produtos farmacêuticos detetados em águas superficiais, subterrâneas ou água potável globalmente.	19
Gráfico 4.1. Causas para a existência de fármacos no ambiente considerando os dois grupos definidos.	53
Gráfico 4.2. Riscos associados aos fármacos no ambiente considerando os dois grupos definidos.	54
Gráfico 4.3. Destino dos fármacos após serem excretados considerando os dois grupos definidos.	57
Gráfico 4.4. Medidas para reduzir a presença de resíduos de fármacos no ambiente considerando os dois grupos definidos.	67
Quadro 3.1. Caracterização da amostra geral.	46
Quadro 3.2. Caracterização da amostra de inquiridos com formação na área do ambiente e/ou pertencentes a associação ambientalista.	47
Quadro 3.3. Caracterização da amostra de inquiridos sem formação na área do ambiente e não pertencentes a associação ambientalista.	47
Quadro 4.1. Consequências dos fármacos para o ambiente considerando os dois grupos definidos.	55
Quadro 4.2. Excreção metabólica de indivíduos que consomem fármacos considerando os dois grupos definidos.	56
Quadro 4.3. Conhecimento subjetivo sobre os riscos associados aos fármacos no ambiente considerando todos os inquiridos.	58
Quadro 4.4. Conhecimento subjetivo sobre os riscos associados aos fármacos no ambiente considerando os dois grupos definidos.	58
Quadro 4.5. Descarte de fármacos no lixo considerando os dois grupos definidos.	59
Quadro 4.6. Descarte de fármacos na sanita considerando os dois grupos definidos.	60
Quadro 4.7. Descarte de fármacos no lavatório considerando os dois grupos definidos.	61
Quadro 4.8. Entrega de resíduos farmacêuticos nas farmácias considerando os dois grupos definidos.	62
Quadro 4.9. Disposição para entregar farmacêuticos nas farmácias.	63

Quadro 4.10. Disposição para reduzir a ingestão de medicamentos.	64
Quadro 4.11. Confiança na instituição responsável pela regulação de resíduos farmacêuticos considerando os dois grupos definidos.	65
Quadro 4.12. Confiança nos regulamentos e leis atuais para controlar os resíduos farmacêuticos considerando os dois grupos definidos.	66

Glossário de Siglas

ADA – Associações de Defesa do Ambiente

AINE – Anti-inflamatórios não esteróides

AMR – *Antimicrobial Resistance*

ARA – Avaliação de Risco Ambiental

DE – Desreguladores Endócrinos

DP – Desvio Padrão

EDC – *Endocrine Disruptors Compounds*

EMA – European Medicines Agency

ETAR – Estação de Tratamento de Águas Residuais

GMP – *Good manufacturing practice*

MNSRM – Medicamentos não sujeitos a receita médica

ONGA – Organização não governamental de Ambiente

PBT – Persistente, Bioacumulável e Tóxico

REACH – Registo, Avaliação, Autorização e Restrição de Produtos Químicos

Introdução

A presente dissertação pretende consolidar e explorar conhecimentos e aptidões adquiridos ao longo do Mestrado em Estudos do Ambiente e da Sustentabilidade, aplicando-os para o desenvolvimento de um tema específico.

O tema escolhido para a presente dissertação de Mestrado é a Presença de Fármacos no Ambiente. É uma preocupação ambiental emergente a nível mundial e com muitas lacunas de investigação e conhecimento.

Este foi um tema abordado durante a minha Licenciatura em Engenharia do Ambiente e novamente no presente Mestrado. É uma problemática que suscita o meu interesse e preocupação, particularmente por ser uma questão ambiental pouco discutida e valorizada pela população em geral.

A indústria farmacêutica desenvolveu-se rápida e continuamente após a Segunda Guerra Mundial, tendo um grande impacto na saúde pública. Os produtos farmacêuticos começaram a ser usados massivamente e a sua presença no ambiente foi reconhecida por investigadores nos anos 70 (ex. Daughton, 2016; Tabak & Bunch, 1970). No entanto, este problema só recentemente foi reconhecido por instituições e discutido publicamente. A maioria da população não está consciente dos riscos que os fármacos representam para o ambiente (Götz et al., 2019).

Os ecossistemas aquáticos e terrestres são recipientes de misturas de fármacos que são continuamente lançados à escala global (Boxall, 2004). Estes, são produzidos e utilizados em elevadas quantidades e é expectável que a sua produção e consumo sejam amplificados, tornando a presença de produtos farmacêuticos no ambiente um problema de preocupação crescente e com probabilidade de ser ampliado no futuro (Lacorte et al., 2018).

É de salientar que a presença de produtos farmacêuticos no ambiente não é apenas um risco ambiental, mas também um risco para a saúde pública (Khan et al., 2021).

Populações envelhecidas, avanços nos cuidados de saúde e intensificação da produção de carne e peixe estão a contribuir para a utilização crescente de produtos farmacêuticos em todo o mundo. Ao mesmo tempo, a necessidade de água potável também aumenta, tal como a necessidade de utilização de águas residuais tratadas para a agricultura. Acrescendo a isto as alterações climáticas, contribuem para a redução da disponibilidade de água em quantidade suficiente e qualidade, além de aumentarem o risco e a disseminação de doenças (Organisation for Economic Co-operation and Development [OECD], 2019).

Os conhecimentos, percepções e comportamentos dos indivíduos acerca desta questão são essenciais para minimizar a libertação de fármacos para o ambiente e, conseqüentemente, diminuir as possíveis conseqüências.

O intuito da presente investigação é comparar os resultados obtidos nos dois grupos definidos: inquiridos com formação na área do ambiente e/ou pertencentes a associação ambientalista e inquiridos sem formação na área do ambiente e que não pertencem a associação ambientalista. Pretende-se avaliar se indivíduos com maior envolvimento ambiental (neste caso formação em área ambiental e/ou pertencer a associação ambientalista) podem estar mais conscientes e terem um maior conhecimento sobre a presença de fármacos no ambiente. Analisando também se, os mesmos, podem ter comportamentos mais pro-ambientais que minimizem a libertação e presença de fármacos no ambiente.

Neste contexto, a questão de partida que guiará a investigação é a seguinte: “Será que as percepções, conhecimentos e comportamentos relativamente aos fármacos no ambiente são diferentes em pessoas com ou sem formação na área do ambiente/pertencentes a associação ambientalista?”

De forma a responder à questão de partida e a delimitar o propósito da investigação foram elaboradas seis questões de investigação mais específicas, que serão mencionadas no segundo Capítulo da presente dissertação.

A estrutura da dissertação está dividida nos seguintes cinco capítulos: Revisão da Literatura, Objetivo da Pesquisa, Metodologia, Apresentação de Resultados, Discussão de Resultados.

No primeiro capítulo – Revisão da Literatura – é realizado um levantamento de informações relativamente aos fármacos no ambiente, subdividindo-se em vários subcapítulos, os quais são: 1) Fármacos no contexto do trabalho; 2) Causas para a presença de fármacos no ambiente; 3) Fármacos no ambiente; 4) Conseqüências da presença de fármacos no ambiente; 5) Conhecimentos, percepções e comportamentos da população sobre os fármacos; 6) Legislação e medidas para a prevenção dos fármacos no ambiente.

No segundo capítulo – Objetivo da Pesquisa – é apresentado o objetivo da presente investigação, assim como, a questão de partida e as questões de investigação que visam delimitar o propósito da investigação de forma a responder à questão de partida.

O terceiro capítulo – Metodologia – divide-se em cinco subcapítulos: 1) Participantes; 2) Método; 3) Questionário; 4) Procedimento; 5) Técnicas Utilizadas na Análise de Dados. Este apresenta como objetivos: caracterizar a amostra; descrever a estratégia metodológica utilizada no processo de investigação; descrever a técnica de recolha e análise de dados.

No quarto capítulo – Apresentação de Resultados – é efetuada uma análise dos resultados obtidos no inquérito por questionário, através da apresentação de quadros e gráficos. Esta análise foi a base para o capítulo seguinte, a Discussão de Resultados.

Assim, no quinto capítulo – Discussão de Resultados – os resultados obtidos são discutidos tendo em consideração as seis questões de investigação e a questão de partida. Sendo que estes são discutidos considerando a literatura existente sobre o tema. De seguida são apresentados os contributos da investigação, as limitações do estudo e sugestões para investigações futuras.

Finalmente, na Conclusão, são apresentados os principais resultados obtidos na investigação e enumeradas as principais conclusões, tendo em consideração a questão e objetivos definidos inicialmente.

Revisão da Literatura

O presente capítulo caracteriza os fármacos no contexto do trabalho. Resume também a literatura recente acerca das causas para a presença de fármacos no ambiente, assim como as consequências da presença dos fármacos no ambiente. É também abordado o conhecimento, percepção e comportamento da população em relação ao tema dos fármacos no ambiente e são apresentadas medidas (legislativas e não legislativas) para a prevenção dos fármacos no ambiente.

1.1. Fármacos no contexto do trabalho

Aqui são apresentadas as principais definições sobre os fármacos contextualizadas no âmbito da dissertação e informações sobre as propriedades dos mesmos, que são essenciais para compreender as suas implicações ambientais.

Um fármaco pode ser geralmente definido como qualquer composto químico utilizado para tratar ou prevenir doenças (BIO Intelligence Service, 2013).

Este trabalho utiliza "fármacos" como termo genérico para "medicamentos" ou "produtos farmacêuticos" que são administrados a humanos e/ou animais. Sendo assim, na presente dissertação, são considerados tanto os medicamentos de utilização humana como os medicamentos veterinários, que são definidos como:

Medicamento de uso humano é “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” (Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto; Artigo 3.º; alínea ee).

Medicamento veterinário é “toda a substância ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” (Decreto-Lei n.º 148/2008 de 29 julho Artigo 3.º alínea au).

Os fármacos são compostos por substâncias ativas que são “qualquer substância ou mistura de substâncias destinada a ser utilizada no fabrico de um medicamento e que, quando utilizada no seu fabrico, se torna um princípio ativo desse medicamento, destinado a exercer uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica com vista a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas ou a estabelecer um diagnóstico médico”. (Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, Artigo 3.º, alínea yyy).

Cerca de três mil substâncias ativas estão atualmente autorizadas no mercado da UE (Touraud et al., 2011), entre as 4000 disponíveis em todo o mundo, com um consumo global de cerca de 100 000 toneladas ou mais por ano (Knowledge and Need Assessment on Pharmaceutical Product in Environmental [KNAPPE], 2008).

Após a passagem pelo corpo humano ou animal, as substâncias presentes nos fármacos são excretadas quer sob uma forma ativa inalterada quer sob a forma de metabolitos, que podem estar ativos ou inativos, tendo o potencial para uma maior decomposição em inúmeros produtos de transformação. Os metabolitos são produtos resultantes da degradação ou reação da substância ativa (que os medicamentos podem sofrer) no corpo dos seres humanos e dos animais e podem ser formados por processos biológicos e/ou não biológicos (Kümmerer, 2009). Os produtos de transformação são moléculas formadas após a excreção de metabolitos no ambiente (BIO Intelligence Service, 2013).

As substâncias originais dos fármacos, bem como os seus resíduos (incluindo substâncias ativas, metabolitos e produtos de transformação), podem ser emitidos para o ambiente durante o seu ciclo de vida (Halling-Sørensen et al., 1998; Holm et al., 1995). As etapas-chave (de uma perspetiva ambiental) no ciclo de vida de um fármaco são fabrico, consumo e gestão de resíduos.

Os fármacos são um elemento importante na prática médica e veterinária e os seus efeitos benéficos na saúde humana e animal são amplamente reconhecidos. Contudo, uma área em que não existe um entendimento comum é o que acontece quando esses fármacos são continuamente libertados no ambiente (OECD, 2019). Embora a compreensão do impacto ambiental de vários fármacos esteja a aumentar (Donnachie et al., 2015), a grande maioria dos fármacos não foi avaliada quanto à sua toxicidade a longo prazo, ocorrência ou destino no ambiente, pelo que é difícil estimar o risco a que podem dar origem. É importante medir não só as concentrações ambientais dos poluentes fármacos, mas também se são toxicologicamente significativas, ou seja, se têm o potencial para causar efeitos adversos aos seres vivos nas concentrações observadas no ambiente.

Segundo Küster & Adler (2014) a German Environment Agency (UBA) estima que 10% dos produtos fármacos têm um potencial risco ambiental. Considerando-se os mais preocupantes as hormonas, antibióticos, analgésicos, antidepressivos e os anticancerígenos utilizados para a saúde humana e as hormonas, antibióticos e parasiticidas para uso veterinário (Küster & Adler, 2014).

No ambiente, as reações de transformação e degradação alteram a mobilidade, persistência e destino dos resíduos farmacêuticos (Kümmerer, 2009; Weber et al., 2014). Ao avaliar os riscos de poluentes no ambiente, há uma série de propriedades, de particular interesse, incluindo persistência, mobilidade, bioacumulação e toxicidade (Schwarzenbach et al., 2006). Estas propriedades são resumidamente explicadas nas secções seguintes:

Persistência:

A persistência refere-se a substâncias químicas que resistem à decomposição natural, tal como a biodegradação, hidrólise ou fotólise. As substâncias persistentes aumentam o potencial de efeitos variados e a longo prazo, e um tempo de exposição mais longo aumenta o potencial de contaminação múltipla do ecossistema (Kümmerer, 2009). Os fármacos são projetados para serem estáveis (persistentes) a fim de alcançar e interagir com as moléculas alvo (Khetan & Collins, 2007). Isto significa que são concebidos para serem lentamente degradáveis, ou mesmo não degradáveis, apresentando especial risco quando entram, se disseminam e persistem no ambiente (Bernhardt et al., 2017). Portanto, a composição química dos elementos de um fármaco persistente é contrária ao que é desejável no ambiente. Estas substâncias são referidas como Environmentally Persistent Pharmaceutical Pollutants (EPPPs) (Strategic Approach to International Chemicals Management [SAICM], 2015).

Além disso, existem poluentes farmacêuticos “pseudo-persistentes”, que são degradáveis, mas as suas emissões contínuas para o ambiente podem levar à sua constante presença ambiental (Daughton, 2002). Por exemplo, o paracetamol e o ibuprofeno são fármacos pouco persistentes, mas efetivamente comportam-se como compostos persistentes devido à sua emissão contínua para o ambiente (por exemplo, através de descargas de ETAR), a taxas mais rápidas do que as taxas de degradação ambiental (Löffler et al., 2005).

Mobilidade:

A mobilidade refere-se ao potencial das substâncias químicas serem transportadas no solo e nos sistemas aquáticos.

Espera-se que os fármacos com determinadas características (por exemplo alta solubilidade em água, polaridade e baixo potencial de adsorção) sejam mais móveis no solo e possam ser rapidamente transportados para águas superficiais ou subterrâneas. Uma série de fatores determinam o transporte de fármacos no solo e na água incluindo o clima (por exemplo, pluviosidade), o pH do solo e as propriedades persistentes do fármaco em questão (Boxall, 2012).

Bioacumulação:

A bioacumulação é o processo de concentração de substâncias tóxicas, oriundas do exterior, nos tecidos orgânicos de seres vivos expostos a ambientes contaminados. Assim, as substâncias bioacumuláveis permanecem no organismo e, em alguns casos, também podem bioacumular-se ao longo da cadeia alimentar, o que significa que a concentração aumenta com o aumento do nível trófico (OECD, 2019).

O conhecimento sobre fármacos na biota e a bioacumulação em toda a cadeia alimentar é escasso (Miller et al., 2018).

Toxicidade:

A toxicidade refere-se à propriedade de substâncias que representam um risco significativo para os seres vivos e para os ecossistemas. Ao considerar os riscos de toxicidade, há uma série de fatores que podem complicar as avaliações, tal como o efeito da mistura de substâncias e as múltiplas vias de exposição. Na vida real, as substâncias não são isoladas no ambiente, em vez disso, elas ocorrem misturadas entre si e em combinação com outros contaminantes. Há evidências crescentes de que as misturas de fármacos possuem uma toxicidade conjunta maior (ou seja, efeitos aditivos) do que as toxicidades individuais (ex. Kortenkamp et al., 2009). Para além deste fator, podem existir múltiplas vias de exposição para os ecossistemas e seres vivos que ao serem continuamente expostos através de várias vias de misturas de baixa dosagem podem ter efeitos aditivos.

1.2. Causas para a presença de fármacos no ambiente

Os fármacos são essenciais para a saúde humana e animal, mas foram reconhecidos como uma preocupação ambiental uma vez que podem dispersar-se através de múltiplas vias, como ilustrado na Figura 1.1.

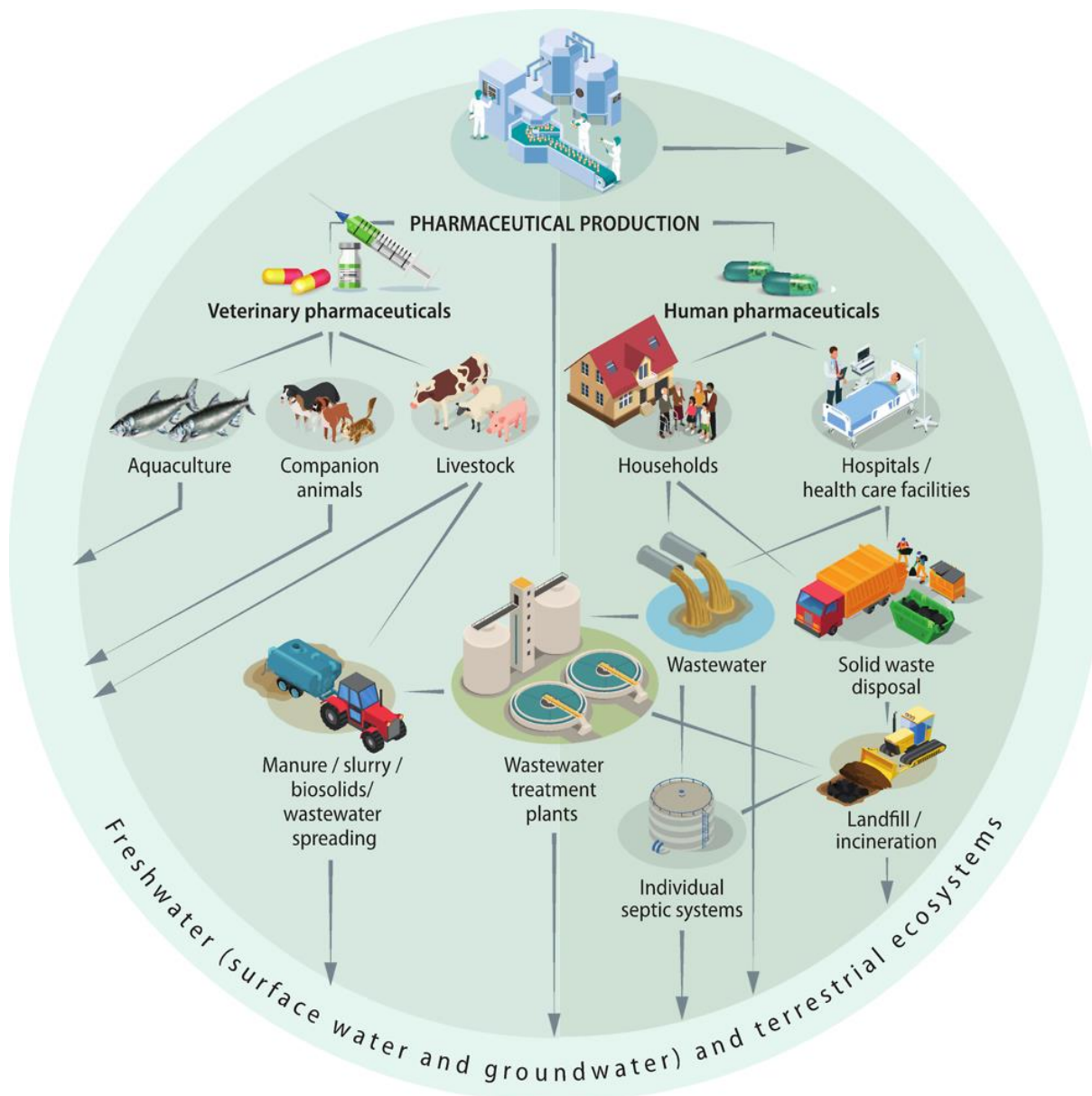


Figura 1.1. Principais vias de liberação de fármacos humanos e veterinários no Ambiente
(Fonte: OECD, 2019, p. 21).

Das diferentes fases do ciclo de vida dos fármacos, a fase de consumo é a que mais contribui para as emissões de fármacos para o ambiente, em particular através da excreção (Bound & Voulvoulis 2005; German Advisory Council on the Environment [GACE], 2007; Schwarzenbach et al., 2006).

As principais fontes e vias de entrada de produtos farmacêuticos e os seus metabolitos no ambiente são (Adeel et al., 2017; Kümmerer, 2009; Lapworth et al., 2012; Larsson, 2014; Monteiro & Boxall, 2010):

Indústria farmacêutica, incluindo descarga de águas residuais e resíduos sólidos com fármacos;

Consumo humano, através de excreção metabólica de indivíduos que consomem fármacos assim como, indiretamente, através do descarte inadequado de fármacos. Estes fármacos são libertados no ambiente através da descarga de água residuais (tratadas ou não) e dos resíduos sólidos por meio de aterros sanitários;

Consumo por animais, através de excreção metabólica, sendo as principais atividades contribuintes para os fármacos no ambiente a pecuária e a aquacultura;

Agricultura, através da aplicação de fertilizantes no solo que contenham resíduos fármacos e irrigação com águas residuais recicladas.

Cada um dos pontos referidos anteriormente será apresentado com mais detalhe nos subcapítulos seguintes.

1.2.1. Indústria Farmacêutica

A indústria farmacêutica é responsável pela investigação, desenvolvimento, produção, e distribuição de medicamentos e é a terceiro maior fonte de resíduos de fármacos de uso humano no ambiente, através da emissão de águas residuais industriais (Caldwell, 2016) e produção de resíduos sólidos que contenham fármacos (OECD, 2019). Sendo que, tanto os medicamentos humanos como os veterinários, podem ser libertados na fase de fabrico, tanto através de águas residuais e resíduos sólidos como através de fugas (BIO Intelligence Service, 2013).

O mercado farmacêutico tem crescido a uma taxa anual de 5,8% desde 2017 (Peña et al., 2021) e a produção de substâncias ativas ocorre maioritariamente em economias emergentes, principalmente na América Central e do Sul e na Região Ásia-Pacífico (Weinmann, 2005). Consequentemente, é aqui que a maioria da poluição relacionada com a fabricação ocorre (BIO Intelligence Service, 2013).

Até recentemente, os efluentes das instalações de produção farmacêutica tinham sido amplamente negligenciados como fonte de contaminação de fármacos no ambiente (Deegan et al., 2011). No entanto, foi observada poluição a jusante das instalações de fabrico durante a monitorização de locais específicos, por exemplo no Rio Reno (Sacher et al., 2008), no Lago Léman (Bernard et al., 2007) ou no Rio Loire (Togola et al., 2011).

Foi demonstrado que as instalações de fabricação farmacêutica libertam substâncias ativas em cursos de água próximos e podem ser importantes pontos críticos de poluição localmente (Larsson et al., 2007; Weber et al., 2014). Emissões de instalações de fabrico conduzem a descargas substanciais (na ordem de vários $\mu\text{g/L}$ a mg/L) (Larsson, 2014) causando a contaminação de água superficiais, sedimentos (Kristiansson et al., 2011) água subterrânea e fontes de água potável (Fick et al., 2009).

Uma análise conduzida por Larsson (2014) mostrou que estudos recentes identificaram a emissão direta do fabrico de medicamentos como uma fonte de descarga potencialmente elevada, nomeadamente quando comparada com as emissões do consumo. Concentrações extremamente elevadas de fármacos, na ordem dos mg/L , foram detetadas em alguns efluentes indústrias e canais de água recetores, por exemplo na Índia, China, EUA, Coreia, Israel (Larsson, 2014) e Noruega (Thomas & Langford, 2008). As concentrações ambientais de fármacos descarregados de fábricas são geralmente muito superiores às da excreção humana (via ETAR) e, em alguns casos, podem exceder em muito o limiar de toxicidade (OECD, 2019). Embora a poluição proveniente das fábricas de produção seja menos discutida, as descargas promovem o desenvolvimento de microrganismos resistentes a medicamentos, podendo ter consequências globais na perspetiva da saúde humana (ou seja, risco associado à resistência antimicrobiana) (Larsson, 2014).

1.2.2. Consumo de fármacos de uso humano

O consumo de fármacos de uso humano cresceu rapidamente durante a última década, devido ao envelhecimento das populações (aumento de doenças crónicas e outras doenças relacionadas com o envelhecimento), mudanças epidemiológicas e mudanças na prática clínica (recomendações de tratamento precoce, dosagens mais elevadas ou tratamento prolongado) (Belloni et al., 2016; Quesada et al., 2019; Serviço Nacional de Saúde [SNS], 2018). Algumas das classes terapêuticas de medicamentos de uso humano são os analgésicos, anti-hipertensores, psicofármacos (ansiolíticos, sedativos, hipnóticos, antidepressores, antipsicóticos), antidiabéticos, antiepilépticos, hormonas, antibacterianos (antibióticos).

Os fármacos de uso humano são produzidos e utilizados em elevadas quantidades, e é expectável que a sua produção e consumo sejam amplificados devido ao aumento da população e da esperança de vida (Gómez-Canela et al., 2019; Lacorte et al., 2018) uma vez que a população idosa geralmente consome uma elevada diversidade e quantidade de medicamentos (Gómez-Canela et al., 2019).

Na Europa, aproximadamente 5000 tipos diferentes de medicação podem ser utilizados para tratar doenças humanas ligeiras e graves (Hughes et al., 2013).

Várias publicações científicas (Coetsier, 2009; Le Pen et al., 2007; Sabban & Courtois, 2007) e relatórios oficiais (Clerc et al., 2006) estimaram o consumo total europeu de medicamentos de uso humano entre 750 e 1500 unidades per capita/ano, detalhando o consumo de cada classe de medicamentos por Estado-Membro. Por exemplo, os medicamentos anti-hipertensivos e analgésicos são os mais consumidos (cerca de 500 unidades per capita/ano cada), seguidos dos medicamentos psicoativos (300 unidades), anticolesterol ou medicamentos para diabetes (cerca de 150 unidades) e finalmente antibióticos (80 unidades).

A prescrição excessiva e o diagnóstico incorreto de sintomas pelos profissionais de saúde e a compra excessiva e automedicação (medicamentos não sujeitos a receita médica) pelos consumidores podem aumentar a quantidade de substâncias ativas administradas e descartadas de forma inadequada (BIO Intelligence Service, 2013; Vatovec et al., 2017). Por exemplo, segundo Holmes, et al. (2017) até 50% dos antibióticos prescritos para uso humano são considerados desnecessários. Além disso, na maioria dos Estados-Membros da UE, uma grande parte dos medicamentos humanos não utilizados (50% em média) não é recolhida e alguns Estados-Membros da UE não implementam sistemas de recolha (BIO Intelligence Service, 2013).

Embora a utilização de medicamentos para satisfazer as necessidades de medicação seja dificilmente questionável, o consumo inadequado e excessivo pode estar na origem de emissões desnecessárias para o ambiente. O conceito de "*overconsumption*", ou seja, consumo para além das necessidades, é de fácil compreensão, mas é difícil avaliar a escala deste fenómeno na prática, dada a subjetividade do que é "necessário". Através de consultas e prescrições, os médicos são competentes para avaliar estas necessidades para cada paciente. Contudo, na prática, o estatuto de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e uma série de hábitos médicos e fatores socioeconómicos podem favorecer o consumo excessivo de medicamentos (BIO Intelligence Service, 2013).

Os diferentes estabelecimentos associados à emissão de resíduos de fármacos de uso humano para o ambiente incluem residências, hospitais, clínicas, centros de saúde, lares, etc. A fonte dominante de fármacos humanos no meio ambiente tem como origem as residências domésticas e o uso de fármacos em hospitais e lares de idosos é estimado que represente uma pequena percentagem da libertação total de fármacos para o ambiente (Azuma et al., 2016; Lacorte et al., 2018). No entanto, isso varia muito, dependendo do tipo de fármaco. Algumas substâncias são destinadas apenas para uso hospitalar, enquanto outras são tomadas, ou excretadas, em casa. Por exemplo, os hospitais são a fonte dominante (70-90%) de fármacos anticancerígenos, hormonoterapia e meios de contraste (embora possam ser excretados em casa após a alta hospitalar), enquanto as residências domésticas são a fonte dominante de analgésicos, medicamentos para a tensão arterial (BIO Intelligence Service, 2013) e anti-inflamatórios (Daughton & Ruhoy, 2009).

O principal caminho através do qual os produtos farmacêuticos de uso humano chegam ao ambiente é por meio da sua ingestão e excreção (Caldwell, 2016). Entre 30 a 90% dos medicamentos que consumimos por via oral são excretados, geralmente como substâncias ativas, através da urina ou fezes (Alcock et al., 1999; Halling-Sørensen et al., 1998; Holtz et al., 2006; Rang et al., 1999). Após o consumo e excreção os medicamentos de uso humano são emitidos nas águas residuais para as redes de esgotos, sendo posteriormente diretamente libertados no ambiente ou após tratamento nas ETAR.

Embora a contribuição de cada fonte de emissão varie entre regiões e tipos, é geralmente aceite que, globalmente, a principal via de fármacos de utilização humana para o ambiente aquático é através da descarga de águas residuais não tratadas ou tratadas provenientes de residências (Heberer & Feldmann, 2005; Michael et al., 2013; Verlicchi et al., 2010, 2012; Weber et al., 2014).

Os resíduos fármacos (incluindo embalagens contaminadas e medicamentos não utilizados) que são descartados de forma inadequada são a segunda maior fonte de fármacos de uso humano no ambiente (Fick et al., 2009). Estes são geralmente descartados diretamente no lixo (resíduos sólidos), juntando-se assim aos resíduos municipais, e nos lavatórios ou sanitas (para líquidos), unindo-se assim às excreções nas águas residuais na rede de esgotos (BIO Intelligence Service, 2013; Caldwell, 2016; World Health Organization [WHO], 2012). Os produtos farmacêuticos descartados indevidamente no lixo doméstico vão parar a aterros sanitários que podem, eventualmente, ser transferidos para corpos de água superficiais ou subterrâneas caso não haja recolha de lixiviados dos aterros (Barnes et al., 2004; Saad et al., 2017; Tong et al., 2011).

1.2.3. Resistência de resíduos fármacos nas ETAR

A Estação de Tratamento de Águas Residuais (ETAR) tem como principal função “receber e tratar as águas residuais, de forma a serem devolvidas ao meio ambiente, em condições ambientalmente seguras” (Águas do Norte, Grupo Águas de Portugal, 2021).

Nos últimos anos tem sido dada uma especial atenção à ocorrência de contaminantes e produtos farmacêuticos emergentes, em particular nos efluentes das ETAR (Evgenidou et al., 2015; Petrie et al., 2015; Ternes et al., 2015). O tratamento de águas residuais pode eliminar ou remover parcialmente os produtos farmacêuticos, mas alguns vestígios permanecem detetáveis nos efluentes (Nassiri Koopaei & Abdollahi, 2017; Pereira et al., 2015; UK Water Industry Research, 2014), bem como nas águas superficiais e subterrâneas recetoras.

As ETAR são projetadas principalmente para remover patogénicos, sólidos suspensos e matéria orgânica e inorgânica, e não são concebidas para remover substâncias químicas em baixas concentrações, cujo número é crescente, incluindo os fármacos (Melvin & Leusch, 2016). As ETAR podem assim libertar substâncias ativas, metabolitos e produtos de transformação para o ambiente, em concentrações muito variáveis, dependendo da eficiência do tratamento das águas residuais (Yang et al., 2017).

Pereira, et al. (2015) mostrou, através de uma campanha de monitorização em Portugal, que os reguladores lipídicos, anti-inflamatórios e antibióticos são frequentemente encontrados em afluentes e efluentes das ETAR. Em Pereira, et al. (2016) onze dos medicamentos mais consumidos, pertencentes a várias classes terapêuticas, foram avaliados em 15 ETAR (águas residuais afluentes e efluentes) portuguesas. Os resultados mostraram que todas as amostras estavam contaminadas com pelo menos 1, e até 8 dos 11 fármacos visados (Pereira et al., 2016).

López-Serna, et al. (2013) reportou concentrações de antibióticos (até 1000 ng/L) em águas subterrâneas de rios onde são descarregados efluentes de ETAR.

O relatório UK Water Industry Research (2014) mostrou que vários fármacos estavam presentes no efluente de águas residuais tratadas em concentrações suficientemente elevadas para afetar potencialmente os ecossistemas. Os medicamentos referidos incluíam os anti-inflamatórios ibuprofeno e diclofenaco, os antibióticos eritromicina e oxitetraciclina, e a hormona 17-beta-estradiol. Esta contaminação de efluentes de águas residuais foi observada anteriormente noutras partes do mundo, tais como nos EUA (Karthikeyan & Meyer, 2006), Canada (Al-Ansari et al., 2010) e Japão (Nakata et al., 2005).

O grau de remoção de diferentes fármacos em ETAR é altamente variável dependendo da composição do medicamento, do processo de tratamento de águas residuais, e das concentrações iniciais no afluente (Pal et al., 2010). Por exemplo, o ibuprofeno, que está presente em quantidades significativas nas águas residuais afluentes, é reduzido entre 60 a 96% (Bendz et al., 2005), enquanto as taxas de remoção da carbamazepina (um dos principais medicamentos utilizados no tratamento da epilepsia) são muito mais baixas (Joss et al., 2005). Segundo a revisão de Deblonde, et al. (2011) as taxas de remoção de fármacos após o tratamento de águas residuais são de 97% para psicostimulantes, cerca de 50% para antibióticos e entre 30 a 40% para analgésicos, anti-inflamatórios e betabloqueadores.

Alguns fármacos têm elevadas taxas de remoção, mas na realidade são transformados noutros compostos preocupantes. Por exemplo, a metformina (antidiabético) tem elevadas taxas de remoção, mas um dos seus produtos de transformação, a guanilureia (formada no compartimento aquático, após excreção, pela ação de bactérias) tem taxas de remoção reduzidas e pode ser emitida a taxas até 91% e 85% (nos efluentes de ETAR e na água recetora, respetivamente) (Oosterhuis et al., 2013). O caso específico da metformina tem sido cada vez mais discutido também devido aos seus elevados volumes (é o antidiabético mais frequentemente prescrito) e ao facto de não ser metabolizada pelo homem (taxa de excreção de 100%). Por exemplo, Trautwein, et al. (2014) mediu metformina e guanilureia numa ETAR no sul da Alemanha, tendo encontrado concentrações médias muito elevadas em amostras de afluentes (Met. = 111,800 ng/L, Gua. = 1300 ng/L) e efluentes (Met. = 4,800 ng/L, Gua. = 44,000 ng/L).

Existem grandes discrepâncias na eficiência de remoção dos fármacos nas ETAR entre países, e mesmo entre as ETAR dentro do mesmo país (Tran et al., 2018) e até agora não foi encontrada uma técnica única para remover todos os poluentes relevantes das águas residuais (Behera et al., 2011; Hollender et al., 2009; Melvin & Leusch, 2016; Verlicchi et al., 2012).

1.2.4. Consumo de fármacos de uso veterinário

Embora os fármacos veterinários possam beneficiar a saúde e o bem-estar dos animais domésticos e a eficiência da produção intensiva de alimentos, através da produção animal, podem contaminar o ambiente (Boxall, 2010). Vários fármacos de uso veterinário apresentam uma preocupação ambiental como as hormonas, antibióticos e parasiticidas (Küster & Adler, 2014). Estes medicamentos são cada vez mais utilizados devido ao aumento do consumo global de carne e peixe (Alexandratos & Bruinsma, 2012; Organisation for Economic Co-operation and Development/Food and Agriculture Organization [OECD/FAO], 2018), assim como a procura de fármacos para animais de estimação (NOAH, 2021).

Na maioria dos países mais de 50% do volume total de todos os antibióticos de importância médica são vendidos para utilização na pecuária (O'Neil, 2015). Sendo que o consumo global anual de antibióticos na produção animal varia consideravelmente, devido à fraca vigilância e recolha de dados em muitos países, variando entre 63000 toneladas (Van Boeckel et al., 2015) e 240000 toneladas (Grace, 2015) (com base em substância ativas).

Os medicamentos de uso veterinário assim como os seus metabolitos podem entrar no ambiente através das excreções dos animais (Boxall et al., 2004), sendo que entre 30 e 90% de uma dose administrada oralmente é geralmente excretada como substância ativa (Rang et al., 1999) na urina dos animais (Alcock et al., 1999) ou através das fezes (Halling-Sørensen et al., 1998). Fármacos de uso veterinário ou os seus resíduos, foram já encontrados no solo, água subterrânea e superficial, sedimentos e em organismos vivos (Boxall et al., 2004).

Estudos mostram que vários antibióticos veterinários podem ser encontrados na água superficial do Rio Sena (Guillon et al., 2015), e nas águas superficiais e sedimentos dos rios ibéricos (Osorio et al., 2016).

Os fármacos são utilizados na pecuária em vários animais (estimados em mais de 700.000 na UE, incluindo bovinos, suínos, ovinos e aves de capoeira, adicionando aos cerca de 1,25 milhões de toneladas de produtos de aquicultura que foram produzidos em explorações aquícolas na UE em 2011) ou para animais de estimação (que representaram quase 195 milhões na UE em 2012) (Deloitte, 2016).

Uma diferença importante entre o uso de antibióticos em humanos e animais é que o uso humano é geralmente para o tratamento de infeções, enquanto que o uso em animais é geralmente para prevenção de doenças e como promotores de crescimento (Martin et al., 2015; Van Boeckel, 2017). Globalmente mais de 70% dos antibióticos vendidos em 2013 foram utilizados na pecuária principalmente como promotores do crescimento, mas também como substitutos a uma boa higiene (Van Boeckel, 2017).

Van Boeckel, et al. (2015) estima que a utilização global de antibióticos na pecuária aumentará 67% à escala global entre 2010 e 2030, impulsionado principalmente pelo Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul.

Os produtos farmacêuticos veterinários usados na aquacultura entram diretamente nas águas superficiais (Weber et al., 2014). Os sistemas de aquacultura estão hidrologicamente conectados com a água circundante e um estudo sugere que 70 a 80 % dos antibióticos dados aos peixes são de novo libertados na água (O'Neil, 2015).

Quase 90% da produção global de aquacultura ocorre na Ásia, principalmente em regiões tropicais e subtropicais (FAO, 2016), onde a utilização de 36 antibióticos foi documentada (Rico et al., 2012).

A libertação de hormonas de estrogénio pelos animais de produção é a fonte mais significativa de estrogénio para o meio ambiente. As descargas de estrogénio do gado são estimadas em 83.000 kg por ano apenas nos EUA e EU (Adeel et al., 2017).

A administração da hormona esteroide sintética 17- α -metiltestosterona em viveiros de peixes para produzir mono-sexo de certas espécies de peixes é comumente praticada no sudeste asiático, com potencial libertação para a água circundante (Rico et al., 2012).

1.2.5. Agricultura

A agricultura contribui para a introdução e disseminação de poluentes farmacêuticos diretamente no solo e posteriormente em ambientes aquáticos (Muñoz et al., 2009), através da utilização de estrume, chorume, lamas de depuração e águas residuais (OECD, 2019).

O estrume e o chorume provenientes da atividade pecuária são utilizados como fertilizantes orgânicos nos processos agrícolas e são um fator que contribui para a deposição de resíduos fármacos de uso veterinário no solo (Boxall, 2012).

A utilização de lamas de depuração como fertilizante e a irrigação com águas residuais recicladas provenientes de ETAR em terrenos agrícolas acaba por espalhar fármacos de uso humano no solo (FAO, 2018). Com o tempo, os resíduos destes medicamentos acumulam-se no solo ou drenam para as águas superficiais e subterrâneas e podem também ser absorvidos pelas plantas (Carter et al., 2014; Weber et al., 2014).

O estudo realizado por Hamscher, et al. (2002) verificou que solos fertilizados com estrume continham concentrações de antibióticos (como as Tetraciclina). A utilização de estrume, proveniente de animais medicados com estes antibióticos, leva à deposição e dispersão de fármacos no solo.

As tetraciclina são os antibióticos mais frequentemente reportados, e em concentrações mais elevadas, no estrume (Chen et al., 2012; Massé et al., 2014; Pan et al., 2011). Outras classes de antibióticos encontradas em concentrações consideráveis no estrume são as fluoroquinolonas (Van Doorslaer et al., 2014; Zhao et al., 2010) e as sulfonamidas (Martínez-Carballo et al., 2007). Entre os antibióticos macrolídeos, a maior concentração no estrume foi medida para a tilosina (Dolliver et al., 2008). Em comparação com o estrume, as lamas de depuração contêm quantidades muito mais baixas de antibióticos (Jones-Lepp & Stevens, 2007).

1.3. Fármacos no Ambiente

1.3.1. Compartimento Aquático

Muitos estudos reportaram nas últimas décadas a presença de fármacos no ambiente (substâncias ativas, metabolitos e/ou os seus produtos de transformação) de várias classes farmacêuticas - antibióticos, antidepressivos, antineoplásicos, anti-inflamatórios, antiepiléticos, antidiabéticos, etc. foram detetados em diferentes regiões do mundo (Bergmann et al., 2011; Daughton & Ternes, 1999; Dębska et al., 2004; Fick et al., 2009; GACE, 2007; Halling-Sørensen et al., 1998; KNAPPE, 2008; Kümmerer, 2008, 2009; Loos et al., 2010; Touraud et al., 2011; Weber et al., 2014; WHO, 2012).

A maioria dos dados de concentração referem-se ao ambiente aquático, sendo que a presença de produtos farmacêuticos na água superficial continua a ser a mais documentada e representa o sumidouro ambiental que recebe a maioria das descargas de efluentes das ETAR. As águas superficiais, em geral, contêm níveis mais elevados e uma maior variedade de fármacos em comparação com corpos de água subterrâneos (Focazio et al., 2008; Vulliet & Cren-Olivé, 2011). Um estudo mostrou que vários antibióticos veterinários podem ser encontrados na água de superfície da bacia francesa Seine-Normandie (Guillon et al., 2015), e os produtos farmacêuticos são omnipresentes nas águas de superfície e nos sedimentos dos rios ibéricos (Osorio et al., 2016).

Uma revisão global sobre os fármacos no ambiente realizada em 2014, a pedido da German Environment Agency (Weber et al., 2014), constatou que dos 713 fármacos testados, 631 foram detetados em pelo menos um compartimento ambiental. Foram encontrados em todo o mundo - em 71 países de todos os continentes. A produção contínua, e crescente, e o uso de fármacos levaram à sua ampla ocorrência no ambiente aquático em todo o globo (Figura 1.2.).

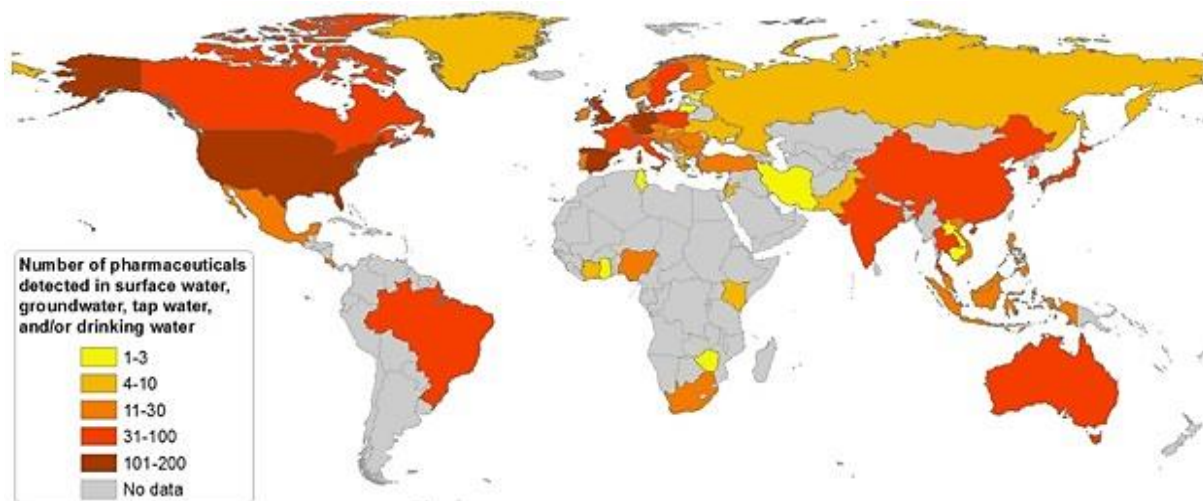


Figura 1.2. Número de produtos farmacêuticos detetados em águas superficiais, subterrâneas ou água potável globalmente (Fonte: Weber et al., 2014, p. 6).

Numa revisão global feita por aus der Beek, et al. (2016), um total de 631 fármacos de uso humano e veterinários (incluindo 127 produtos de transformação) foram detetados em águas superficiais, subterrâneas e potáveis em 71 países.

O trabalho Reis-Santos, et al. (2018) mostra alguns resultados obtidos no âmbito do projeto Biopharma. Nesta investigação foi avaliada a presença de 66 fármacos utilizados em medicina humana e veterinária de sete grupos terapêuticos nas águas superficiais do estuário do Tejo. Os locais de recolha (31 no total) cobriram todo o estuário e incluíram influxos de áreas perto do rio principal e saídas dos efluentes de tratamento de águas residuais, atravessando áreas urbanas, agrícolas, de aquicultura e áreas de reservas naturais. Do total de fármacos investigados foram identificados 32, nomeadamente resíduos de antibióticos e betabloqueadores (nos 31 locais), reguladores lipídicos, anti-inflamatórios e anti-hipertensivos (encontradas em mais de 90% das amostras de água recolhidas) e foram ainda detetados antidepressivos e antiepiléticos (Reis-Santos et al., 2018).

Numa pesquisa realizada por Boxall e Wilkinson foram analisados 711 locais de rios em 72 países quanto à presença de antibióticos. Foram encontrados antibióticos em 470 locais (66%) e 111 dos mesmos, continham concentrações que excediam o nível seguro recomendado definido pela Antimicrobial Resistance (AMR) Industry Alliance (Joel, 2019).

Apesar de alguns trabalhos interessantes publicados (López-Serna et al., 2013) que complementam revisões anteriores (ex. Jurado et al., 2012; Loos et al., 2010; Stuart et al. 2012), as provas relativas à ocorrência de produtos farmacêuticos nas águas subterrâneas continuam a ser relativamente escassas. No entanto, a água subterrânea também é reportada como um sumidouro importante de fármacos e, sob certas condições, pode representar uma ameaça prolongada às fontes de água potável devido aos longos períodos de residência da água subterrânea (Lapworth et al., 2012).

O trabalho de López-Serna, et al. (2013) estudou a ocorrência de 95 fármacos e produtos de transformação nas águas subterrâneas urbanas subjacentes à metrópole de Barcelona, Espanha. Foram recolhidas 31 amostras sob diferentes distritos, e a diferentes profundidades. Foram incluídos aquíferos com diferentes características geológicas e fontes de recarga. Os antibióticos foram os compostos mais frequentemente encontrados (López-Serna et al., 2013).

Hannappel, et al. (2014) também estudou a entrada de medicamentos veterinários em 48 aquíferos na Alemanha. Reportaram que substâncias únicas do grupo das sulfonamidas foram detetadas em sete pontos de medição de águas subterrâneas em concentrações muito baixas ($<12 \text{ ng L}^{-1}$), e em concentrações muito elevadas (mais de 950 ng L^{-1}) em dois outros pontos.

O estudo de Barnes, et al. (2008) identificou produtos farmacêuticos e produtos de cuidados pessoais em 81% dos locais onde foram recolhidas amostras de água subterrânea em 18 estados dos EUA.

O ambiente marinho é menos caracterizado pela ocorrência de fármacos em comparação com a água doce (Arpin-Pont et al., 2016). A ocorrência de produtos farmacêuticos na água do mar, ainda pouco abordada há alguns anos, está agora a receber uma atenção crescente (ex. Alygizakis et al. 2016; McEneff et al. 2014). Algumas investigações focaram-se em áreas marinhas, tal como uma investigação na Grécia (Alygizakis et al., 2016), que detetou amoxicilina e ácido salicílico no mar. Também outros estudos incluem a água do mar como compartimento estudado: por exemplo, Trautwein, et al. (2014) detetou metformina e o seu produto de transformação guanilureia pela primeira vez na água do Mar do Norte. McEneff, et al. (2014) detetou cinco fármacos em águas marinhas de superfície expostas a descargas de águas residuais.

Tem sido dada também cada vez mais atenção à presença de fármacos na água potável, através da implementação de iniciativas de monitorização. Publicações anteriores relevantes incluíram, por exemplo, Fick, et al. (2009), Segura, et al. (2009), Touraud, et al. (2011), Vulliet, et al. (2009) e WHO, (2012). Um dos medicamentos mais frequentemente encontrado na água potável, de acordo com pesquisas realizadas em Espanha (Boleda et al., 2014), Itália (Carmona et al., 2014) e República Checa (Kozisek et al., 2013), é o ibuprofeno. O diclofenaco, carbamazepina e azitromicina também se encontravam entre os fármacos detetados.

Os países que utilizam águas superficiais como fonte de água potável tendem a ter maiores concentrações de fármacos na água potável em comparação com os países que utilizam águas subterrâneas como fonte de água potável (BIO Intelligence Service, 2013).

Os riscos associados à presença de fármacos no ambiente podem ser amplificados devido à escassez de água (Nassiri Koopaei & Abdollahi, 2017). A escassez de água levará a maior concentração de produtos farmacêuticos na água potável e aumentará a necessidade de usar águas residuais tratadas. Na verdade, o uso de águas residuais tratadas foi identificado como uma das formas de abordar a questão do fornecimento de água. Águas residuais tratadas podem tornar-se uma fonte de água para a produção de alimentos e uso humano. No entanto, muitos contaminantes, como resíduos farmacêuticos, podem estar presentes em águas residuais tratadas e os seus riscos ainda não são ainda bem conhecidos (Nassiri Koopaei & Abdollahi, 2017).

1.3.2. Solo

Embora a principal via de entrada de fármacos no ambiente consista na sua libertação para o ambiente aquático (principalmente através das águas residuais), o solo é uma importante fonte de resíduos fármacos. No entanto, ainda há poucos resultados novos sobre a contaminação do solo com fármacos e existem mais dificuldades técnicas para detetar medicamentos nos solos e sedimentos do que em meios aquosos (GACE, 2007; Ho et al., 2014).

Os fármacos chegam aos solos principalmente devido à atividade agrícola, onde ocorre a utilização de estrume, chorume, lamas de depuração e irrigação com águas residuais.

As concentrações de determinados antibióticos nas matrizes do solo variaram de alguns nanogramas a miligramas por kg de solo. As concentrações mais elevadas encontram-se geralmente em áreas tratadas com estrume ou utilizadas para a pecuária (DeVries & Zhang, 2016; Hou et al., 2015; Kay et al., 2004; Zhou et al., 2013). As concentrações de oxitetraciclina e clortetraciclina em algumas terras agrícolas podem atingir níveis extremamente elevados, enquanto que as concentrações de ciprofloxacina, norfloxacina e tetraciclina são tipicamente significativamente mais baixas.

Alguns antibióticos, por exemplo, tetraciclina, são conhecidos por terem tendência a ligar-se a partículas do solo ou a formar complexos com íons que estão presentes no mesmo (Boxall et al., 2002; Marengo et al., 1997; Plate, 1991; Rabølle & Spliid, 2000; ter Laak et al., 2006; Thiele-Bruhn, 2003; Tolls, 2001). A ligação a partículas ou a formação de complexos pode causar uma perda na detetabilidade, por conseguinte, o desaparecimento de uma substância não indica necessariamente uma degradação biológica ou fotoquímica (Kümmerer, 2009).

Os sedimentos são outro compartimento que pode ser importante quanto à retenção de fármacos. Um exemplo é o oxazepam, que foi introduzido no mercado farmacêutico no final dos anos 60 e é utilizado no tratamento da ansiedade (OECD, 2019). A persistência do oxazepam em sedimentos foi investigada em Klaminder, et al. (2015) num lago na Suécia (Lago Ekoln) que recebia efluentes de águas residuais da cidade de Uppsala. As amostras de sedimentos do lago em 2013 confirmaram que o oxazepam utilizado no início da década de 1970 permaneceu nos sedimentos, apesar dos processos de degradação *in situ* e da diagénese dos sedimentos (Klaminder et al., 2015). A presença do oxazepam sugere que este fármaco pode permanecer bioativo nos sedimentos durante várias décadas. Foi concluído que as propriedades persistentes do oxazepam nos sedimentos eram comparáveis às de outros contaminantes químicos identificados como altamente persistentes (Klaminder et al., 2015).

1.3.3. Mobilidade dos fármacos nos compartimentos ambientais

Uma vez no ambiente, os produtos farmacêuticos podem permanecer no seu compartimento inicial ou ser transferidos para outro, por exemplo, da água para os sedimentos, ou dos solos para os corpos de água.

As substâncias persistentes permanecem na sua forma original nos sistemas aquáticos por longos períodos de tempo, afetando por vezes os corpos de água a centenas ou milhares de quilômetros de distância da fonte contaminante (Schwarzenbach et al., 2006) e, por conseguinte, transformando potencialmente uma fonte de poluição num problema internacional (Metz & Ingold, 2014). Alguns produtos farmacêuticos são facilmente distribuídos por muitos compartimentos aquáticos, especialmente se não forem degradados naturalmente: por exemplo, Trautwein, et al. (2014) mostrou que a metformina e o seu produto de transformação guanilureia, que são pouco degradáveis, poderiam ser detetados na água potável, superficial e água do mar.

Os picos de concentração de medicamentos veterinários em massas de água, com origem no solo e nas práticas agrícolas, são impulsionados principalmente pela precipitação e pelas propriedades da massa de água recetora. A maioria dos estudos sugere que o solo serve como reservatório e as concentrações máximas de fármacos na água estão, em geral, associadas ao escoamento superficial causado por chuvas e pela erosão do solo (Bernot et al., 2013; Forrest et al., 2011; Jaimes-Correa et al., 2015; Lissemore et al., 2006).

1.4. Consequências da presença de fármacos no ambiente

Esta secção destaca o estado mais recente dos conhecimentos sobre os riscos e impactos potenciais para a saúde humana e biota através da exposição ambiental a produtos farmacêuticos e os seus resíduos, através de uma seleção de resultados de investigação recentes. É dada ênfase ao fenómeno da resistência antimicrobiana (AMR), que está sujeito a preocupações crescentes com a saúde humana e animal a nível global.

A ocorrência de certos fármacos no ambiente tem sido reconhecida há várias décadas. No ambiente, muitas substâncias ativas e metabolitos são encontradas (em todo o mundo) em águas superficiais, subterrâneas, água potável, solo, biota, sedimentos e na cadeia alimentar (Benotti et al., 2009; Daughton & Ternes, 1999; de Jongh et al., 2012; Lapworth et al., 2012; Michael et al., 2013; Mompelat, et al., 2009; Monteiro & Boxall, 2010; Verlicchi et al., 2012).

Esta ocorrência generalizada suscita obviamente a questão de saber se as concentrações de medicamentos no ambiente podem representar um risco para a biota ou humanos expostos (BIO Intelligence Service, 2013).

Uma vez que os fármacos (e as suas substâncias ativas) são intencionalmente projetados para interagir com organismos vivos e produzir uma resposta farmacológica em baixas doses, até mesmo baixas concentrações no ambiente, podem ser preocupantes e ter impactos negativos não intencionais nos ecossistemas, em particular nos seres vivos expostos.

As concentrações e impactos dos fármacos no ambiente dependem de uma combinação de variáveis incluindo a sua toxicidade, bioacumulação, persistência e mobilidade. Para além destas variáveis acresce o facto de os efeitos dos fármacos no ambiente serem retardados no tempo. Isso pode causar dificuldades adicionais em reconhecê-los porque a associação entre os eventos iniciais (libertação no ambiente) e os seus efeitos não é imediato.

1.4.1. Consequências na saúde humana

Embora os benefícios para a saúde trazidos pelos fármacos sejam inquestionáveis, a exposição dos seres humanos a essas mesmas substâncias, através do ambiente, pode conduzir a potenciais efeitos adversos para a saúde. A exposição a medicamentos através do ambiente pode ocorrer através da água potável, culturas agrícolas, produtos da pesca, produtos lácteos, e carne (Debroux et al., 2012; Schriks et al., 2010; Stuart et al., 2012). A ingestão direta de solo é também uma via relatada (Halling-Sørensen et al., 2002), em particular para crianças, enquanto a inalação e absorção cutânea são mais raramente consideradas (García-Santiago et al., 2016).

É extremamente difícil estabelecer uma relação clara entre a presença de fármacos no ambiente e os efeitos adversos para a saúde. Isto deve-se ao elevado número de compostos potencialmente envolvidos, às escalas de contaminação a longo prazo e às múltiplas vias possíveis.

Para os seres humanos, os possíveis impactos são, portanto, menos claros do que para o ambiente, mas existem ainda preocupações, nomeadamente no que diz respeito a certos tipos de moléculas - em particular, decorrentes dos resultados de estudos europeus (BIO Intelligence Service, 2013) - mesmo que até à data não haja provas claras de efeitos a curto prazo sobre a saúde humana (Deloitte, 2016). A atividade biológica dos antibióticos, antiparasitários, antimicóticos e anticancerígenos, que são grupos farmacêuticos especialmente destinados a matar o seu organismo alvo ou células alvo, podem afetar notavelmente a saúde humana através da exposição ambiental (Deloitte, 2016).

Segundo Oldenkamp, et al. (2013), os riscos para a saúde humana devido à exposição ambiental a produtos farmacêuticos através da água potável têm sido considerados improváveis em vários estudos de avaliação de risco. Estes resultados estão de acordo com as últimas descobertas (ex. Gaffney et al., 2015; Houtman et al., 2014; WHO, 2012).

Da mesma forma, outras avaliações de risco ambiental da exposição humana a fármacos não sugerem nenhum risco apreciável para a saúde humana (ex. Baken et al., 2018; Bercu et al., 2008; Cunningham et al., 2009; Houtman et al., 2014; Johnson et al., 2008; Kostich et al., 2014; Silva et al., 2017).

Em contraste, alguns estudos apontam alguns riscos para a saúde humana relacionados com vias de exposição específicas a fármacos. Malchi, et al. (2014) sugere um potencial risco sanitário através da ingestão de folhas de vegetais cujas raízes foram irrigadas com águas residuais recicladas, devido à presença de lamotrigina (fármaco antiepilético) e 10,11-epoxicarbamazepina; Paltiel, et al. (2016) mostrou que os indivíduos saudáveis que consomem água residual reciclada têm carbamazepina e o seu metabolito na urina, enquanto os indivíduos que consomem água doce produzem produtos excretados indetectáveis ou níveis significativamente mais baixos de carbamazepina; Boonsaner & Hawker (2015) estudou a absorção de oxitetraciclina (antibiótico) em plantas aquáticas a partir de estrume e mostrou que a absorção de plantas aquáticas não deve ser ignorada ao determinar a exposição humana; Oldenkamp, et al. (2014), apontou alguns riscos relacionados com vias específicas de exposição, influenciados, por exemplo, pelo consumo local de alimentos. Estes fatores revelaram-se determinantes para o impacto de dois antibióticos fluoroquinolonas (ciprofloxacina e levofloxacina) sobre a saúde dos bebés (0-1 ano de idade) (Oldenkamp et al., 2014).

Os medicamentos destinados ao sistema endócrino podem representar o maior risco (de exposição) ambiental (Gunnarsson et al., 2019).

O modo de ação dos fármacos com propriedades desreguladoras do sistema endócrino - *endocrine disruptors compounds* (EDC) - é também particularmente preocupante.

EDC é definido como substância ou composto químico exógeno que altera o normal funcionamento do sistema endócrino, interferindo no desenvolvimento dos processos a ele associado, tendo por consequência efeitos adversos sobre a saúde do organismo ou da sua descendência (WHO, 2012b). Suspeita-se que os desreguladores endócrinos interfiram com a produção e desempenho das hormonas (WHO, 2012b).

O sistema endócrino é composto por glândulas que têm como função a secreção de hormonas que regulam um grande número de atividades fisiológicas, tais como processos reprodutivos como o desenvolvimento embrionário, diferenciação sexual, e desenvolvimento metabólico (Flint et al., 2012).

Em 2009, Caliman e Gavrilesco identificaram algumas das seguintes substâncias farmacêuticas como potenciais EDC: estrogénios (17 β -estradiol, estrona, 17 α - etinilestradiol (EE2)), progesteronas, androgénios, anti-inflamatórios (ibuprofeno, naproxen, diclofenaco), antidepressivos (fluoxetina e citalopram), antibióticos, analgésicos (paracetamol) (Caliman & Gavrilesco, 2009).

No caso da saúde humana, a exposição prolongada a estes resíduos pode aumentar a resistência aos antibióticos, criar efeitos de desregulação endócrina (Palma et al., 2020) e surtos de doenças (Khan et al., 2021).

A libertação de hormonas sintéticas no ambiente pode ter efeitos adversos não intencionais para os humanos. Por exemplo, acredita-se que os estrogénios dão origem ao aumento do risco para o cancro da mama nas mulheres (Adeel et al., 2017; Moore et al., 2016) e cancro da próstata nos homens (Nelles et al., 2011). As mulheres grávidas, fetos e crianças estão particularmente em risco se forem continuamente expostos a desreguladores endócrinos, mesmo em baixas concentrações (OECD, 2019).

As potenciais doenças ligadas aos disruptores endócrinos incluem as relacionadas com os seguintes sistemas: reprodutivo e endócrino (por exemplo, cancro da mama ou próstata, infertilidade, diabetes, puberdade precoce), imunitário, cardiorrespiratório (por exemplo, asma ou doença cardíaca) e sistemas nervoso (por exemplo, Alzheimer, Parkinson, hiperatividade e défice de atenção) (WHO, 2012b).

Uma extensa revisão realizada em 2012 mostrou provas substanciais de que doses baixas de EDC têm efeitos adversos na saúde humana, que se manifestam em diferentes fases da vida, desde os períodos neonatais e infantis até ao envelhecimento do adulto (Vandenberg et al., 2012). Além disso, vários estudos investigados na referida revisão indicam que os EDC podem ter efeitos aditivos ou mesmo sinérgicos, pelo que estas misturas são suscetíveis de ter efeitos significativos inesperados (ex.: Kortenkamp et al., 2012).

Apesar destas evidências, é muito difícil estabelecer relações causa-efeito para os EDC, devido a uma combinação de efeitos de dose baixa e respostas de dose não-monotónica, o que torna difícil prever a exposição a doses baixas a partir dos efeitos observados em doses elevadas (Vandenberg et al., 2012).

No entanto, algumas revisões sugerem que não existe consenso sobre a relevância de alguns aspectos científicos relativos ao efeito da exposição humana a disruptores endócrinos, nomeadamente referem que a associação entre a exposição a baixas doses e doenças não é apoiada por provas e criticam a metodologia utilizada pelas revisões que apoiam a existência de uma tal associação (Deloitte, 2016).

Em particular, parece que a literatura existente, incluindo a revisão acima referida e outros trabalhos como Kabir, et al. (2015), Sweeney, et al. (2015) e Trasande, et al. (2015), referem que os produtos farmacêuticos desreguladores do sistema endócrino, tais como EE2 ou fluoxetina, são pouco estudados.

A informação sobre o número e a exposição aos EDCs permanece, portanto, incompleta e é, portanto, muito difícil estimar, nesta fase, a contribuição relativa dos medicamentos para a desregulação endócrina.

Alguns investigadores enfatizam a falta de avaliação de risco humano relativamente à exposição a longo prazo e a baixas concentrações de misturas farmacêuticas no ambiente. Além disso, a maioria dos estudos também assume que o risco representado por um único composto é comparável ao representado por uma mistura (Kümmerer, 2009).

Há também falta de investigação recente sobre os riscos para a população vulnerável, como crianças, mulheres grávidas, idosos e doentes (BIO Intelligence Service, 2013; Collier, 2007; Johnson et al., 2008; Snyder, 2008).

1.4.2. Consequências na biota

A presença de fármacos na biota é uma questão que ainda não foi bem descrita, embora esteja a receber uma atenção crescente, em particular nos compartimentos aquáticos. A transferência trófica de fármacos permanece em grande parte inexplorada, apesar da crescente evidência da potencial bioacumulação desses compostos (Miller et al., 2018; Puckowski et al., 2016).

A presença de fármacos nos ecossistemas aquáticos e terrestres pode resultar na absorção de fármacos por diferentes organismos (Arnold et al., 2014). Os fármacos podem ser persistentes, tóxicos e têm o potencial de bioacumulação em organismos pertencentes a diferentes níveis tróficos, tornando-se perigosos para a vida selvagem (Brodin et al., 2014). As potenciais perturbações nas interações ecológicas podem afetar a estrutura da cadeia alimentar e as funções dos ecossistemas (Brodin et al., 2014).

Vários fármacos, como as hormonas sintéticas, são considerados desreguladores endócrinos (DE). Os desreguladores endócrinos são substâncias químicas que afetam o sistema hormonal dos animais. Estes compostos causam efeitos adversos nos organismos aquáticos e terrestres através da alteração do metabolismo das hormonas naturais, modificação dos recetores de hormonas numa célula e interferência ou ligação aos recetores do sistema endócrino (Jiao & Cheng, 2010; Olujimi et al., 2010). Tais efeitos já foram observados em animais, prejudicando a reprodução, o desenvolvimento ou a imunidade. Os seus efeitos nos organismos aquáticos, em concentrações muito baixas (ex. ng), têm sido amplamente descritos em publicações científicas (ex. de Boer et al., 2015; Frye, et al., 2012; Jean-Claude & Amiard-Triquet, 2015; Söffker & Tyler, 2012; Vos et al., 2000). Desde então, tem havido uma preocupação crescente em relação aos prováveis impactos da exposição a compostos químicos com atividade desreguladora do sistema endócrino no ambiente (Game et al., 2006; Hecker & Giesy, 2008; Maurício et al., 2006; Möder et al., 2007; Segner, 2005; Shin et al., 2007; Sumpter, 2005; Xue & Xu, 2006).

Existem ainda várias incertezas quanto à concentração de resíduos farmacêuticos em ambientes aquáticos. No entanto, estudos têm demonstrado que, mesmo em baixas concentrações, estes resíduos são tóxicos para a vida aquática (ex. Li et al., 2020), causando alterações biológicas e fisiológicas em organismos, tais como algas, moluscos, crustáceos e peixes (Eades & Waring, 2010; Ebert et al., 2011; Galus et al., 2013; Li et al., 2020; Palma et al., 2020).

Os resíduos fármacos podem acumular-se em organismos aquáticos como demonstrado nos seguintes estudos:

Godoy, et al. (2015) mostrou que alguns betabloqueadores podem representar, em concentrações medidas no ambiente, um potencial risco a longo prazo para organismos não-alvo, tanto de espécies de água doce como marinhas; Grabicova, et al. (2015) descobriu que produtos farmacêuticos presentes em níveis baixos na água foram encontrados em organismos bentônicos em concentrações relativamente elevadas (até 85 ng/g para azitromicina - antibiótico); Pereira, et al. (2015) indica que as concentrações ambientais de ciprofloxacina, bezafibrato, gemfibrozil, simvastatina e diclofenac encontradas nos efluentes de ETAR portuguesas deverão representar uma ameaça para três níveis tróficos (algas, dafniídeos e peixes); A absorção e acumulação de produtos de transformação e os seus metabolitos em quantidades mensuráveis foi demonstrada no mexilhão marinho (Boillot et al., 2015; McEneff et al., 2014) e na Carpa cruciana (Liu et al., 2014); Foram reportados efeitos da benzodiazepina e do oxazepam (psicofármacos) na Perca Europeia (Brodin et al., 2013); No estudo de Lagesson, et al. (2016) foi utilizada uma cadeia alimentar aquática constituída por peixes (perca europeia) e quatro invertebrados aquáticos (damselfly, mayfly, water louse e amshorn snail) onde a difenidramina, o oxazepam e a hidroxizina foram detetados em todas as espécies. Os resultados mostraram que a bioacumulação dos diferentes fármacos era específica da espécie e da substância. Estas descobertas sugerem que os fármacos podem permanecer biodisponíveis para os organismos aquáticos durante longos períodos e possivelmente reentrar na cadeia alimentar numa fase posterior (Lagesson et al., 2016); Foram descritos efeitos do contraceptivo etinilestradiol nas populações de peixes, prejudicando a sua reprodução (Nash et al., 2004); Os efeitos do estrogénio sintético em concentrações de 5-6 ng/L foram demonstrados numa experiência de 7 anos em todo o lago na região noroeste do Ontário, Canadá. No estudo de Kidd, et al. (2007) os peixes machos (Fathead minnow) sofreram feminização, e as fêmeas apresentaram um atraso no desenvolvimento ovariano, levando ao colapso da população de peixes; Um exemplo de investigação sobre a exposição crónica de organismos aquáticos a fármacos em doses baixas é o trabalho de Oliveira, et al. (2016) que observou efeitos reprodutivos adversos na *Daphnia magna* (crustáceo) devido à exposição crónica à clorpromazina (fármaco antipsicótico) e ao propranolol (fármaco anti-hipertensivo). Os compostos clorpromazina e propranolol causaram uma diminuição significativa da fecundidade e a taxa de aumento da população sofreu uma diminuição significativa de 0,33 mg/L para 0,128 mg/L (de Oliveira et al., 2016).

Os resíduos farmacêuticos podem afetar também organismos terrestres:

Foram descritos efeitos do antiparasitário Ivermectin na população do Dung Beetle (*Onthophagus gazella*) (Liebig et al., 2010); Ficou também provado que os resíduos do diclofenaco (anti-inflamatório não esteroide (AINE)) foram uma das principais causas do rápido declínio no subcontinente indiano de três espécies de abutres endêmicos do Sul da Ásia, devido a uma via de exposição imprevista (a população de abutres teve um declínio de mais de 90%) (Green et al., 2007; Oaks et al., 2004; Swan et al., 2006). Os abutres foram expostos ao diclofenaco ao serem necrófagos e se alimentarem de gado morto previamente tratado com o fármaco. O diclofenaco causou danos renais, aumento das concentrações de ácido úrico, gota visceral e morte. O diclofenaco está proibido na Índia desde 2006; De acordo com a revisão de Heuer, et al. (2011) o uso de antibióticos na criação de animais promoveu o desenvolvimento e a abundância de resistência aos antibióticos em ambientes agrícolas. Por exemplo, a frequência de bactérias portadoras de genes antimicrobianos resistentes (à amoxicilina e à tetraciclina) é mais elevada para os suínos (que utilizam grandes quantidades de antibióticos) em comparação com o gado bovino ou ovino (Heuer et al., 2011).

Diversos estudos também focam os impactos nas comunidades microbianas devido à presença de fármacos na água e no solo:

O estudo de Jonsson, et al. (2015) relatou que baixas concentrações de fexofenadina (anti-histamínico) influenciaram a atividade microbiana nos sistemas aquáticos, levando a menores taxas de reciclagem de nutrientes de carbono e azoto; Foi também demonstrado que a exposição à tetraciclina (Antibiótico) levou a impactos crônicos inibidores do crescimento de bactérias nitrificantes (Katipoglu-Yazan et al., 2015); De acordo com a revisão de Jechalke, et al. (2014) vários estudos revelaram também que os antibióticos veterinários que entram através de estrume no solo agrícola podem afetar a comunidade microbiana do solo, em particular a abundância e a diversidade.

A flora também pode ser afetada devido à presença de fármacos no ambiente:

Sistemas estuarinos que recebam concentrações residuais de tilosina, bem como outros antibióticos, podem sofrer reduções na biomassa das microalgas e na produtividade primária (Pinckney et al., 2013); Foram relatados efeitos fitotóxicos dos antibióticos que variaram entre espécies vegetais e compostos antibióticos (Du & Liu, 2012); O estudo de Kumara, et al. (2005) mostrou que os antibióticos presentes no solo, devido à aplicação de estrume, podem ser absorvidos pelas plantas. As três culturas (milho, cebola, couve) absorveram clorotetraciclina (antibiótico); Estudos sugerem que as culturas podem captar produtos farmacêuticos através das raízes e acumulá-los em diferentes concentrações (geralmente baixas), tendo efeitos negativos no crescimento das plantações (Al-Farsi et al., 2018; Wu et al., 2015).

1.4.3. Resistência Antimicrobiana

A *antimicrobial resistance* (AMR) é a capacidade de microrganismos (bactérias, vírus, fungos, parasitas etc.) resistirem à ação de medicamentos antimicrobianos (antibióticos, antivirais, antifúngicos e antiparasitários) que poderiam destruir ou inibir os mesmos. O resultado disso é a diminuição ou a eliminação da eficácia do medicamento para curar ou prevenir infecções, ou seja, não se obtém o sucesso esperado com a terapia antimicrobiana.

A Resistência antimicrobiana tem recebido considerável atenção nos últimos anos, tendo sido apontada como uma das mais preocupantes questões de saúde pública a nível mundial (WHO, 2014). A revisão de O'Neill (2014) sobre a AMR estima que infecções com resistência aos medicamentos causam pelo menos 700.000 mortes por ano a nível mundial e, se não forem tomadas medidas, aumentarão para 10 milhões por ano até 2050.

A resistência antimicrobiana é adquirida através da mutação do ADN existente nos microrganismos ou através da transmissão de genes resistentes entre microrganismos (Karkman et al., 2019). A AMR não é um fenómeno novo, os microrganismos sempre evoluíram de modo a poderem resistir aos medicamentos. Embora o desenvolvimento da AMR seja um fenómeno natural, o seu desenvolvimento e propagação está a ser acelerado pela utilização indevida de medicamentos antimicrobianos, programas inadequados ou inexistentes de prevenção e controlo de infeções, medicamentos de má qualidade, fraca capacidade laboratorial, vigilância inadequada e regulamentação insuficiente da utilização de medicamentos antimicrobianos (Berkner et al., 2014; Finley et al., 2013; WHO, 2014). A resistência antimicrobiana no ambiente é apenas um fator que leva à AMR global. No entanto, ainda há falta de conhecimento sobre como, e em que circunstâncias, o ambiente contribui para o desenvolvimento da resistência antimicrobiana (Larsson et al., 2018). Os fatores que contribuem para o desenvolvimento da AMR são em particular o uso incorreto e excessivo de antimicrobianos, tanto em humanos como em animais.

A literatura científica apresenta provas crescentes do desenvolvimento da AMR em populações microbianas em fontes contaminantes (estrume e águas residuais) e, por sua vez, no ambiente, especialmente nos solos agrícolas (devido à disseminação de estrume) e no compartimento aquático (devido à libertação de efluentes de águas residuais tratadas).

Vários estudos científicos (Graham et al., 2016; Hartmann et al., 2012; Heuer et al., 2011; Knapp et al., 2010; Wright, 2010) apresentam evidências do aumento da AMR em populações microbianas, presentes no estrume e no solo. O estrume é considerado um reservatório de bactérias resistentes e compostos antibióticos veterinários e a sua aplicação em solos agrícolas aumenta significativamente os genes de resistência aos antibióticos e a seleção de populações de bactérias resistentes no solo.

Relativamente à contaminação do compartimento aquático por bactérias resistentes, também parece que a introdução de antibióticos na água a partir de aplicações humanas e veterinárias (a partir de lixiviação de estrume ou emissão de águas residuais tratadas) resulta num forte aumento da AMR. Existem diversas provas científicas sobre o desenvolvimento de AMR em águas superficiais ou sedimentos de rios ou estuários (Drudge et al., 2012; Kristiansson et al., 2011; Wright, 2007).

Um número significativo de publicações afirma a presença de bactérias resistentes a antibióticos nos compartimentos aquáticos (ex. Allen et al., 2010; Baquero et al., 2008; Novo & Manaia, 2010; Schwartz et al., 2003; Wright, 2007, como citado em No Pills in Water, 2015).

As águas residuais (efluentes de ETAR) são consideradas a principal fonte de entrada de bactérias resistentes a antibióticos no ambiente aquático (Marti et al., 2014; Morris et al., 2015; No Pills in Water, 2015). Por exemplo, no efluente de uma ETAR que serve 90 fabricantes de medicamentos em Patancheru, Hyderabad, Índia, foram encontrados níveis de ciprofloxacina (antibiótico) até 32 mg/L (Larsson et al., 2007) que é consideravelmente superior aos níveis encontrados no sangue de doentes que tomam antibióticos. A descoberta mais impressionante desta ETAR na Índia foi que todas as bactérias isoladas dentro da instalação foram consideradas multirresistentes aos antibióticos, o que pode ter consequências globais para a propagação da resistência antimicrobiana (Johnning et al., 2013; Marathe et al., 2013). Além disso, no lago recetor e até 17 km a jusante da ETAR, os níveis de genes resistentes eram elevados (Kristiansson et al., 2011). Outros estudos (LaPara et al., 2011; Marti et al., 2013; Rosenberg-Goldstein et al., 2012; Szczepanowski et al., 2009; Wellington et al., 2013; Zhang et al., 2015) mostraram que as bactérias com resistência antimicrobiana eram abundantes nas lamas ativadas e no efluente das ETAR assim como a jusante da descarga das ETAR. O estudo de Hendricks & Pool (2012) mostrou que a eficácia dos processos de tratamento de águas residuais não é ótima, resultando em bactérias e resíduos de antibióticos descarregados no ambiente.

Assim como as ETAR, as instalações de produção de antibióticos contribuem para o aparecimento e a propagação da resistência aos antibióticos no ambiente (Larsson, 2014).

O contacto humano com as bactérias resistentes por exemplo através de água potável contaminada e do consumo de vegetais e frutas pode aumentar a possibilidade de troca de determinantes de resistência entre o microbioma humano e o ambiental - e consequentemente pode contribuir para a ameaça de infeções incuráveis nos seres humanos (Jechalke et al., 2014).

A resistência em particular aos antibióticos tornou-se uma preocupação global de saúde pública porque os organismos que causam infeções estão a tornar-se resistentes aos tratamentos antibióticos mais frequentemente prescritos, resultando em doenças prolongadas e maior risco de morte (Marti et al., 2013). As infeções causadas por bactérias AMR estão associadas ao aumento da morbilidade e mortalidade, prolongamento da estadia hospitalar e aumento dos custos associados (Huijbers et al., 2015).

1.5. Conhecimentos, perceções e comportamentos da população sobre os fármacos

A presença de produtos farmacêuticos no ambiente é um problema emergente que não tem sido muito debatido publicamente, no entanto, é essencial compreender quais os conhecimentos, perceções e comportamentos dos indivíduos em relação a este tema.

Estudos indicam falta de conhecimento público sobre este tema e sobre o descarte adequado de produtos farmacêuticos não utilizados (ex., AlAzmi et al., 2017; Bound et al., 2006).

A população, de modo geral, não parece estar plenamente consciente das consequências que os resíduos farmacêuticos acarretam para o ambiente (Götz et al., 2019) e provavelmente não está familiarizada com a forma como as suas ações contribuem para o problema, envolvendo-se inadvertidamente em comportamentos inadequados.

Elevada identidade ambiental está relacionada a comportamentos mais pró-ambientais (Lima & Branco, 2018) e pode ser um moderador importante de preditores de comportamento pró-ambiental, como a intenção (Carfora et al., 2017). A identidade ambiental refere-se a uma parte do autoconceito que está associada ao senso de conexão com o ambiente natural, que afeta a perceção do mundo e as ações dos indivíduos (Clayton, 2003). No estudo Lima, et al. (2020) foi analisado o efeito da identidade ambiental na relação entre a intenção e a ação, relativamente ao descarte adequado de fármacos. Os resultados obtidos revelaram que a relação da intenção sobre a ação é mais forte quando a identidade ambiental é elevada.

Comunicar o conhecimento científico, a incerteza e lacunas de conhecimento sobre fármacos no ambiente também devem ser discutidos, destacando como isto influencia as decisões de gestão de risco a fim de promover a transparência e a confiança pública (Markon et al., 2013).

De forma geral, quanto maior for o conhecimento e a percepção em relação a um determinado risco, mais pessoas devem opor-se, solicitar a sua atenuação, ou agir no sentido de atenuar o risco (ex.: Fischhoff et al., 1978). Por exemplo, na área dos produtos farmacêuticos no ambiente, investigadores associaram a percepção de risco a comportamentos de mitigação (Dias-Ferreira et al., 2016). A forma como as pessoas percebem o risco ambiental dos produtos farmacêuticos pode contribuir para reverter este problema, no entanto os fatores que influenciam a percepção do risco permanecem relativamente desconhecidos (Luís et al., 2020).

No estudo Luís, et al. (2020) o conhecimento sobre o impacto ambiental dos resíduos farmacêuticos foi considerado baixo, ou seja, os participantes acreditavam saber muito pouco sobre o tema. Em contraste, a necessidade de conhecimento sobre o risco que os produtos farmacêuticos representam para o ambiente era elevada, sugerindo que os participantes sentiram que precisavam de aprender mais sobre este problema a fim de lidar adequadamente com ele (Luís et al., 2020).

Além disso, diferentes grupos parecem perceber o risco que os produtos farmacêuticos representam para o ambiente de forma diferente. Os especialistas (ex.: profissionais da saúde, da indústria, investigadores, decisores) estimam um maior risco ambiental de resíduos farmacêuticos do que os leigos (i.e. público em geral) (Luís et al. 2020).

Diferentes investigações têm mostrado que, quando há incerteza, as pessoas fazem avaliações de risco usando raciocínio indutivo e heurística, (ex., Visschers et al., 2017). Os pesquisadores sugeriram que a confiança (neste caso nas entidades reguladoras da gestão de resíduos farmacêuticos) atua como um meio para avaliar os riscos quando as pessoas não têm tempo, conhecimento ou motivação suficientes para a fazer uma avaliação informada (Visschers & Siegrist, 2008). De facto, há evidências de que os riscos ambientais são frequentemente estimados com base na confiança individual de que as autoridades os estão a gerir, o que resulta numa associação entre níveis mais altos de confiança e níveis mais baixos de percepção de risco (Earle, 2010). No entanto, esta relação não é considerada universal e depende do país e do tipo de risco em questão (Viklund, 2003).

Pesquisas realizadas no Sudoeste Europeu (Lima et al., 2020) mostraram que os participantes tinham baixo conhecimento sobre a presença de fármacos no ambiente e consideravam necessitar de mais conhecimento para lidar adequadamente com os riscos associados a este problema. Apesar da falta de conhecimento, os participantes apresentaram percepções de risco médias a altas que se baseavam em avaliações de confiança. Ou seja, quando estes tinham uma maior confiança nas autoridades para gerir o risco, revelaram também uma maior percepção do risco ambiental (correlação positiva) (Lima et al., 2020). No entanto, a confiança nas autoridades apenas explicou a percepção de risco dos participantes em certa medida (Lima et al., 2020), permanecendo desconhecido que outras fontes de informação os participantes utilizam intuitivamente para avaliar o risco dos fármacos no ambiente.

Ao pensar na medicação, os indivíduos tendem a concentrar-se em informação mais imediata e acessível que pode influenciar o seu julgamento, por exemplo, prescrição de medicação, uso, e benefícios para a saúde (Luís et al., 2020).

A investigação tem demonstrado que os medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e os medicamentos prescritos são avaliados de forma diferente. Sendo que os medicamentos prescritos são vistos como mais perigosos para o ambiente, quando comparados com MNSRM (ex. Bound et al., 2006; Lynch & Berry, 2007).

A gravidade da doença é outra variável potencialmente explicativa, dado que a percepção dos riscos e benefícios farmacêuticos é suscetível de ser influenciada pelo grau em que uma doença tem impacto na vida de uma pessoa. Para além disso, a necessidade de cuidado na introdução de medidas que interferem com problemas de saúde é frequentemente enfatizada (ex. Dohle et al., 2013; Götz et al., 2019).

Dohle, et al. (2013) demonstrou experimentalmente que, “colocando numa balança” a saúde humana e o ambiente, as pessoas consideravam que a saúde do paciente deveria ser considerada primeiro. O estudo demonstrou que o impacto dos fármacos no ambiente é menos suscetível de ser tomado em consideração nas decisões relativas a medicamentos utilizados no tratamento de doenças graves (ex.: cancro), com a saúde do paciente a ser priorizada. No entanto, quando o medicamento está associado a condições de saúde menos severas, os indivíduos estão mais dispostos a pesar tanto os benefícios para a saúde como os riscos ambientais (Dohle et al., 2013).

Embora a sensibilização do público para a necessidade de eliminar corretamente os medicamentos não utilizados tenha aumentado, a maioria das pessoas não está consciente de que o próprio consumo (e subsequente excreção) é a principal fonte de fármacos no ambiente (Deloitte, 2017). Sendo assim, não estão necessariamente conscientes de que a sua decisão de pedir uma receita médica ou de tomar um determinado medicamento pode ter um efeito negativo para o ambiente.

No estudo Kotchen, et al. (2009) os investigadores descobriram que a consciência ambiental tem um impacto direto nas práticas de descarte de produtos farmacêuticos. Os participantes que sabiam desta questão ambiental tinham menos probabilidades de se envolverem em práticas de eliminação incorretas (ex.: deitar fármacos no lixo, lavatório ou sanita) e três vezes mais probabilidades de escolherem opções de eliminação adequadas (ex.: devolver o medicamento à farmácia ou centros de resíduos perigosos) (Kotchen et al., 2009).

Estudos recentes mostram que os consumidores mantêm grandes quantidades de medicamentos não utilizados em casa (Dias-Ferreira et al., 2016) e que apenas uma pequena percentagem dos consumidores está ciente da importância da destinação adequada de resíduos de medicamentos (Amaral & Fop, 2013). De facto, não é incomum que as pessoas comprem medicamentos e tenham quantidades não utilizadas armazenadas. Em estudos recentes, 61% (Vatovec et al., 2017) e 75% (Chung & Brooks, 2019) dos participantes reportaram ter produtos farmacêuticos indesejados e não utilizados em casa, incluindo tanto os medicamentos prescritos como os MNSRM (Chung & Brooks, 2019; Vatovec et al., 2017). Neste contexto, a percepção de risco deve ser uma variável fundamental para a compreensão da eliminação individual adequada de produtos farmacêuticos não utilizados (Fatokun et al., 2011).

Produtos farmacêuticos no meio ambiente são um tema emergente e complexo. Existem diferenças quando se aborda este tema tendo em conta um perigo geral (fármacos no ambiente) ou riscos específicos (ex. fármacos em águas residuais tratadas, em águas superficiais, na água potável). Enquadrar esta problemática de uma maneira geral não direciona os indivíduos a perigos concretos e, portanto, os indivíduos podem não os entender e subestimar o seu risco.

O destino e o uso das águas residuais tratadas parecem estar desconectados das pessoas e do seu ambiente porque as pessoas não se envolvem física ou mentalmente com a gestão das suas excreções, particularmente em contextos urbanos desenvolvidos (Morales et al., 2014). Em Kotchen, et al. (2009) descobriram que apenas 43% dos participantes sabiam que os resíduos farmacêuticos podem ser encontrados em águas residuais e em águas superficiais.

Em relação à conscientização do público sobre os fármacos na água potável assume-se que, mesmo que os resíduos farmacêuticos estejam presentes em concentrações muito baixas e podendo não representar um alto risco para a saúde humana, o conhecimento da sua presença influencia a percepção dos indivíduos sobre a qualidade da água (Hartmann et al., 2018; Schriks et al., 2010).

1.6. Legislação e medidas para a prevenção dos fármacos no ambiente

As medidas (quer legislativas quer não legislativas) para a prevenção de fármacos no ambiente devem ser aplicadas ao longo de todo ciclo de vida dos produtos farmacêuticos, desde o design, autorização, produção /fabricação, consumo, descarte até ao tratamento de resíduos.

Um foco em opções preventivas no início do ciclo de vida de um produto farmacêutico pode proporcionar benefícios ambientais mais a longo prazo e em grande escala. Sendo que, as medidas de fim de linha devem ser usadas apenas em complementaridade às medidas direcionadas à fonte e às medidas orientados ao uso. Por exemplo, uma ênfase exagerada na atualização das infraestruturas das ETAR não é a medida mais sustentável e de otimização de recursos, uma vez que tem inerente custos elevados para a transformação e manutenção das ETAR.

Gerir os riscos associados aos fármacos no ambiente requer uma abordagem multidisciplinar e o envolvimento de todas as partes interessadas incluindo autoridades competentes dos Estados-Membros, indústria farmacêutica, profissionais médicos e médicos veterinários, pacientes, agricultores e produtores pecuários, indústria da água etc.

Embora a presença de produtos farmacêuticos no meio ambiente seja um problema ambiental transfronteiriço, ou seja, a contaminação da água e do solo por resíduo farmacêutico não reconheça fronteiras, os países têm diferentes regulamentos e contextos psicossociais que devem naturalmente ser considerados ao gerir este problema.

A presença de produtos farmacêuticos no ambiente representa um problema ambiental emergente, e, nos últimos anos, inúmeras iniciativas estão a ser implementadas para diminuir a sua presença. O relatório da WHO (2012) destaca que os estudos de avaliação de risco da maioria dos produtos farmacêuticos no meio ambiente ainda não são conclusivos, e há uma falta de avaliações sistemáticas e múltiplas lacunas de conhecimento. Consequentemente, diante a incerteza dos riscos para o meio ambiente e para a saúde humana, a necessidade de ações preventivas para reduzir a libertação de produtos farmacêuticos no meio ambiente tem sido destacada (Kümmerer, 2010) e a menos que sejam tomadas medidas adequadas para gerir os riscos, os fármacos serão cada vez mais libertados para o ambiente (Weber et al., 2014).

Em 2019 a Comissão Europeia elaborou uma comunicação intitulada “Abordagem Estratégica da União Europeia relativa aos Produtos Farmacêuticos no Ambiente”. Esta Comunicação apresenta uma abordagem essencialmente focada na poluição dos recursos hídricos por produtos farmacêuticos, sendo dado um especial destaque à Diretiva 2013/39/UE (que altera as Diretivas 2000/60/CE e 2008/105/CE no que respeita às substâncias prioritárias no domínio da política da água) que estabelece normas de qualidade ambiental relativas à presença de certas substâncias identificadas como poluentes prioritários nas águas superficiais. Esta Diretiva refere pela primeira vez a contaminação das águas e dos solos com fármacos como um problema ambiental emergente. Nesta diretiva é apresentada uma Lista de Substâncias Prioritárias no Domínio da Política da água e estabelece uma lista de vigilância das substâncias para as quais devem ser recolhidos, em toda a União Europeia, dados de monitorização a fim de determinar medidas adequadas para fazer face ao risco que essas substâncias constituem. A lista de vigilância publicada em 2018 (Decisão de Execução (UE) 2018/840) inclui por exemplo: um anti-inflamatório não esteróide (diclofenac), as hormonas 17-beta-estradiol (E2), 17-alfa-etinilestradiol (EE2) e estrona (E1), antibióticos da família dos macrólidos (eritromicina, claritromicina e azitromicina) e amoxicilina.

Esta abordagem será importante entre outras coisas para ajudar a UE a alcançar os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) da ONU, em particular o Objetivo 6 (Água Potável e Saneamento), bem como os objetivos da legislação da UE, tais como o objetivo de "bom estado (químico, ecológico, quantitativo etc.) das águas de superfície e subterrâneas " da Diretiva Quadro da Água (Diretiva 2000/60/CE).

Desde 2005 para os medicamentos veterinários e 2006 para os medicamentos humanos, o principal instrumento regulador que influencia a presença de fármacos no ambiente tem sido a atual Avaliação do Risco Ambiental (ARA), que faz parte do processo de autorização de introdução no mercado de fármacos para uso humano e veterinário. A ARA é feita com base nas diretrizes específicas da European Medicines Agency (EMA) para produtos farmacêuticos de uso humano e veterinário.

A ARA fornece dados para avaliar os riscos ambientais para cada medicamento para o qual se procura uma autorização de introdução no mercado. Os produtos farmacêuticos avaliados como "representando um risco significativo" para o ambiente no momento da avaliação podem ser colocados no mercado desde que sejam identificadas e/ou implementadas medidas de mitigação de risco. No entanto, embora os resultados da ARA sejam tidos em conta na análise global de risco/benefício de um pedido de autorização de introdução no mercado no caso de medicamentos veterinários, não existe tal consideração no que diz respeito ao resultado final do processo de autorização de medicamentos humanos.

Além disso, a capacidade da ARA para detetar riscos relacionados com substâncias persistentes, bioacumuláveis e tóxicas (PBT) e desreguladores endócrinos é questionada e faltam orientações detalhadas sobre como lidar com substâncias que não as próprias substâncias ativas, como metabolitos, excipientes, produtos de degradação.

As substâncias ativas e excipientes podem ser avaliadas pelo regulamento REACH (Registo, Avaliação, Autorização e Restrição de Produtos Químicos) mas estão isentos do REACH se já estiverem registados na Agência Europeia de Medicamentos como ingrediente de um medicamento para uso humano ou veterinário.

Outras Diretivas e Regulamentos que devem ser tidos em consideração para reduzir a libertação de produtos farmacêuticos no meio ambiente são os seguintes:

O Regulamento (CE) N.º 726/2004 que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e institui uma Agência Europeia de Medicamentos;

A Diretiva 2010/84/UE e o Regulamento (UE) N.º 1235/2010 que dizem respeito à farmacovigilância dos medicamentos para uso humano, embora mencionem apenas a necessidade geral de os estado-membro da UE monitorizarem e avaliarem o risco dos efeitos ambientais dos medicamentos para uso humano e de a UE elaborar um relatório sobre a escala do problema e considerar alterações relevantes à legislação farmacêutica;

A Diretiva 2004 / 27/CE estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano e introduziu a obrigação de implementar sistemas de recolha apropriados para medicamentos de uso humano não utilizados. Contudo, esta diretiva não forneceu quaisquer orientações sobre a implementação desses sistemas e alguns estudos apontaram para diferenças significativas entre países;

Relativamente aos medicamentos de uso veterinário, a Diretiva 2001/82/CE estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos veterinários e fornece medidas de precaução e segurança quando é identificado um risco ambiental;

As Boas Práticas de Fabrico (GMP) descritas pela EMA concentram-se essencialmente nos parâmetros de qualidade e segurança e não incluem qualquer referência a potenciais impactos e riscos destas práticas para o ambiente. Os princípios e diretrizes das boas práticas de fabrico de medicamentos humanos e veterinários são estabelecidos, respetivamente, na Diretiva 2003/94/CE e na Diretiva 91/412/CEE;

A Diretiva relativa ao tratamento de águas residuais urbanas (Diretiva 91/271/CEE) estabelece requisitos mínimos para a recolha, tratamento e descarga de águas residuais domésticas ou misturas de águas residuais urbanas e industriais. Exige que o desempenho das ETAR seja monitorizado e que a descarga e reutilização das lamas de depuração sejam controladas, mas os parâmetros a serem monitorizados são genéricos (por exemplo, carência bioquímica de oxigénio, partículas sólidas em suspensão e indicadores de eutrofização). Sendo assim, não há obrigação de controlar ou regular os resíduos de medicamentos presentes nas lamas de depuração provenientes de ETAR;

A Diretiva 2010/75/UE relativa às emissões industriais aplica-se ao fabrico de produtos farmacêuticos, no entanto, não apresenta valores limite de emissão de substâncias ativas, não refere práticas de gestão e/ou monitorização para substâncias ativas e não inclui substâncias ativas na lista de substâncias poluentes;

A Diretiva 86/278/CEE tem como objetivo regulamentar a utilização agrícola de lamas de depuração a fim de evitar efeitos nocivos no solo, na vegetação, nos animais e no homem, encorajando assim a utilização correta das lamas de depuração. No entanto, esta diretiva centra-se principalmente nos valores-limite para os metais pesados no solo.

A legislação da UE não aborda a questão da contaminação do solo. Por conseguinte, a questão da contaminação do solo por medicamentos não está legalmente coberta a nível da UE.

As medidas não legislativas são também essenciais para a redução da libertação de produtos farmacêuticos no ambiente. As medidas aqui apresentadas vêm na sequência de Luís, et al. (2020). São considerados 4 tipos de medidas: sensibilização, regulamentação, tecnológica, área da saúde. Duas medidas de sensibilização são: Sensibilizar o público em geral acerca da presença de fármacos no ambiente; Sensibilizar o público em geral acerca do modo como os fármacos devem ser descartados. Duas medidas referem-se aos regulamentos: Introduzir um "rótulo ecológico" para fármacos amigos do ambiente; Estandardizar os regulamentos para descartar os fármacos que não foram utilizados. Três medidas tecnológicas: Ter um sistema de classificação ambiental para fármacos; Intensificar o tratamento das águas residuais; Intensificar o desenvolvimento de fármacos "amigos do ambiente". Três medidas promovem mudanças na área da saúde: Promover a prevenção e tratamentos não-médicos/farmacológicos; Mudar o comportamento de prescrição; Continuar educação e formação para médicos e farmacêuticos.

Doerr-MacEwen e Haight (2006) acreditam que tecnologia avançada de tratamento de águas residuais, educação de profissionais médicos para reduzir o excesso de prescrição, programas de devolução de produtos farmacêuticos juntamente com a educação pública e requisitos para todos os municípios terem um mínimo de tratamento secundário de águas residuais foram as estratégias de gestão mais eficazes para reduzir os impactos ambientais de produtos farmacêuticos.

Objetivo da Pesquisa

No presente estudo são analisadas as respostas dadas a um inquérito por questionário, sobre os fármacos no ambiente, que contou com a participação de 381 inquiridos. O intuito da investigação é comparar os resultados obtidos nos dois grupos definidos: inquiridos com formação na área do ambiente e/ou pertencentes a associação ambientalista (185 indivíduos) e inquiridos sem formação na área do ambiente e que não pertencem a associação ambientalista (196 indivíduos).

Pretende-se avaliar se indivíduos com maior envolvimento ambiental (neste caso formação em área ambiental e pertencer a associação ambientalista) podem estar mais conscientes e terem um maior conhecimento sobre a presença de fármacos no ambiente. Analisando também se, os mesmos, podem ter comportamentos mais pro-ambientais que minimizem a libertação e presença de fármacos no ambiente.

Neste contexto, a questão de partida que guiará a investigação é a seguinte: “Será que as percepções, conhecimentos e comportamentos relativamente aos fármacos no ambiente são diferentes em pessoas com ou sem formação na área do ambiente/pertencentes a associação ambientalista?”

De forma a responder à questão de partida e a delimitar o propósito da investigação foram elaboradas seis questões de investigação mais específicas, que são as seguintes:

Questão de investigação 1: “Os dois grupos de inquiridos definidos identificam as mesmas causas, riscos e nível de consequências associados aos fármacos no ambiente?”;

Questão de investigação 2: “Os dois grupos de inquiridos definidos têm a mesma percepção relativamente ao que acontece aos fármacos após terem sido ingeridos pelas pessoas?”;

Questão de investigação 3: “Será que o conhecimento subjetivo sobre os riscos associados aos fármacos no ambiente é igual entre os dois grupos de inquiridos definidos?”;

Questão de investigação 4: “Os dois grupos de inquiridos têm diferentes comportamentos e disposição para diminuir a presença de fármacos no ambiente?”;

Questão de investigação 5: “A confiança nas instituições, regulamentos e leis existentes para resíduos fármacos difere entre os dois grupos de inquiridos definidos?”;

Questão de investigação 6: “Os dois grupos de inquiridos identificam as mesmas medidas, como mais eficazes, para reduzir a presença de resíduos farmacêuticos no ambiente?”.

Metodologia

3.1. Participantes

Caracterização da amostra geral:

Neste estudo foram inquiridos 381 indivíduos dos quais 275 são mulheres (72,2%) e 106 são homens (27,8%), dando a esta amostra uma maior presença do sexo feminino do que do sexo masculino.

Dos 381 inquiridos a maioria (57%) encontravam-se no momento do inquérito a trabalhar por conta de outrem, estando os restantes a estudar a tempo inteiro (16,5%), a trabalhar por conta própria (10,5%), em situação de trabalhador-estudante (8,1%), reformado ou pensionista (5,5%) ou desempregado (2,4%).

Os participantes representados nesta amostra apresentam uma média de idades a rondar os 40 anos (DP=14,7), sendo que a idade mínima é de 18 anos e a idade máxima é de 74 anos.

Relativamente ao nível de habilitações literárias dos inquiridos, 37% têm licenciatura, 26,7% mestrado, 19,2% doutoramento, 16,3% secundário e 0,8% básico (até ao 9º ano).

Para responder aos objetivos do estudo pedia-se aos participantes para identificarem a opção com que mais se identificavam: “tenho formação técnica ou superior na área do ambiente”, “pertencem a uma associação ambientalista” ou “nenhuma das anteriores”. Dos 381 inquiridos, 124 têm formação técnica ou superior na área do ambiente, 31 pertencem a uma associação ambientalista, 30 têm formação técnica ou superior na área do ambiente e pertencem a uma associação ambientalista (fazendo uma totalidade de 185 inquiridos) e 196 nenhuma das duas opções. Sendo assim, a partir dos dados recolhidos foi possível considerar dois grupos: com formação técnica ou superior na área do ambiente e/ ou pertence a uma associação ambientalista (185 inquiridos – 48,6%) e nenhuma das opções (196 inquiridos - 51,4%).

Quadro 3.1. Caracterização da amostra geral.

		n	%	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
Género	Feminino	275	72,2				
	Masculino	106	27,8				
Idade (anos)		381	100,0	18,00	74,00	39,63	14,70
Nível de escolaridade	Básico (até 9º ano)	3	,8				
	Secundário	62	16,3				
	Licenciatura	141	37,0				
	Mestrado	102	26,8				
	Doutoramento	73	19,2				
Situação atual	Trabalhador por conta própria	40	10,5				
	Trabalhador por conta de outrem	216	56,7				
	Estudante	64	16,8				
	Trabalhador - Estudante	31	8,1				
	Reformado ou Pensionista	21	5,5				
	Desempregado	9	2,4				
Formação em área ambiental e/ou pertence a associação ambientalista	Sim	185	48,6				
	Não	196	51,4				

Caracterização da amostra de inquiridos com formação na área do ambiente e/ou pertencentes a associação ambientalista:

Dos 185 inquiridos que fazem parte deste grupo, 136 são do sexo feminino (73,5%) e 49 do sexo masculino (26,5%). A média de idades dos inquiridos é cerca de 38 anos (DP=14,67) e a idade mínima é de 18 anos e a máxima de 73 anos. Quanto às habilitações literárias: 0% básico, 5,9% secundário, 28,6% licenciatura, 34,1% mestrado e 31,4% doutoramento.

Quadro 3.2. Caracterização da amostra de inquiridos com formação na área do ambiente e/ou pertencentes a associação ambientalista.

		Com formação na área do ambiente e/ ou pertence a associação ambientalista					
		n	%	Média	Mínimo	Máximo	Desvio padrão
Género	Feminino	136	73,5				
	Masculino	49	26,5				
Idade (anos)				38,27	18,00	73,00	14,67
Nível de escolaridade	Básico (até 9º ano)	0	,0				
	Secundário	11	5,9				
	Licenciatura	53	28,6				
	Mestrado	63	34,1				
	Doutoramento	58	31,4				

Caracterização da amostra de inquiridos sem formação na área do ambiente e não pertencentes a associação ambientalista:

Dos 196 inquiridos que fazem parte deste grupo, 139 são do sexo feminino (70,9%) e 57 do sexo masculino (29,1%). A média de idades dos inquiridos é cerca de 41 anos (DP=14,65) e a idade mínima é 19 anos e a máxima 74 anos. Quanto às habilitações literárias: 1,5% básico, 26% secundário, 44,9% licenciatura, 19,9% mestrado e 7,7% doutoramento.

Quadro 3.3. Caracterização da amostra de inquiridos sem formação na área do ambiente e não pertencentes a associação ambientalista.

		Sem formação na área do ambiente e não pertence a associação ambientalista					
		n	%	Média	Mínimo	Máximo	Desvio padrão
Género	Feminino	139	70,9				
	Masculino	57	29,1				
Idade (anos)				40,91	19,00	74,00	14,65
Nível de escolaridade	Básico (até 9º ano)	3	1,5				
	Secundário	51	26,0				
	Licenciatura	88	44,9				
	Mestrado	39	19,9				
	Doutoramento	15	7,7				

Os dois grupos não apresentam diferenças ao nível do género ($X^2(1) = 0,319$, $p=0,572$) e estatisticamente também não há diferença média de idade entre os dois grupos ($t(379) = -1,759$, $p=0,079$).

O grupo sem formação na área do ambiente tem um nível de escolaridade menos elevado ($X^2(4) = 68,209$, $p < 0,001$), por esta razão, a variável habilitações foi controlada nas análises posteriores realizadas.

3.2. Método

O método escolhido está relacionado com a forma de recolha de dados e a sua interpretação e teve em consideração a questão de partida e os objetivos anteriormente referidos. Foi utilizada uma estratégia de investigação extensiva utilizando o método quantitativo de pesquisa através da aplicação de inquérito por questionário como técnica de recolha de dados.

A decisão da escolha deste método prende-se com a sua vantagem em possibilitar explorar padrões gerais (obtenção de panoramas gerais), permitindo recolher informações comparáveis através da análise da associação e variação entre algumas variáveis, num número alargado de casos. Permite também que os dados sejam extrapoláveis para o universo (representativos) e a possibilidade de comparação dos mesmos com outros estudos. O método selecionado poderá ter a desvantagem de a informação obtida ser de certo modo superficial (pouca intensiva).

O inquérito por questionário é um instrumento de recolha de dados padronizado que consiste “na reunião de dados individuais para se obter durante a avaliação dados agregados. Ou seja, ainda que se interroguem indivíduos, o que interessa ao investigador social é a consideração conjunta dos dados, agrupando segundo classes, grupos ou tipos de indivíduos. O objetivo da avaliação não é apenas a descrição, mas também a descoberta ou comprovação das relações” (Mayntz et al., 1993, p. 4).

3.3. Questionário

O inquérito por questionário criado para o presente estudo foi uma adaptação de questionários existentes (Aragonés & Poggio, 2018; Luís & Lima, 2016), desenvolvidos no projeto Innovec'EAU, financiado pelo programa Interreg Sudoeste que tem como principal objetivo estudar as descargas de águas residuais procedentes de residências de pessoas idosas do sudoeste da Europa, e assim instalar tecnologias de tratamento e acompanhamento dos resíduos de medicamentos. O projeto Innovec'eau abordou o problema da poluição dos recursos hídricos por novos poluentes (designados por poluentes emergentes), particularmente substâncias farmacêuticas e respetivos resíduos (Ciência-IUL, 2021).

Para além das questões adaptadas, dos questionários acima referidos, foram acrescentadas duas perguntas sobre as causas e os riscos associados à presença de fármacos no ambiente, que foram elaboradas considerando a revisão da literatura.

As questões sociodemográficas colocadas no questionário permitem identificar os participantes: género; idade; habilitação literária; formação na área do ambiente; pertença a associação ambientalista; situação laboral.

As questões colocadas sobre os fármacos no ambiente são sobre os seguintes tópicos: causas, riscos e nível de consequências associados aos fármacos no ambiente; percepção relativamente ao que acontece aos fármacos após terem sido ingeridos pelas pessoas; conhecimento subjetivo sobre os riscos associados aos fármacos no ambiente; comportamentos, e disposição para alteração dos mesmos, relativamente ao descarte de resíduos fármacos; confiança nas instituições, regulamentos e leis existentes para resíduos fármacos; medidas para reduzir a presença de resíduos farmacêuticos no ambiente.

Apresentaram-se seis causas para a existência de fármacos no ambiente: “Agricultura”; “Pecuária”; “Atividade industrial”; “Descarte inadequado de resíduos fármacos por indivíduos”; “Resistência de resíduos farmacêuticos após tratamento nas ETAR”; “Excreção metabólica de indivíduos que consomem fármacos”. Foi pedido aos inquiridos para selecionarem as três causas que considerassem mais relevantes.

Numa pergunta de resposta de escolha múltipla foram indicados cinco riscos habitualmente referidos quando se discute a presença de fármacos no ambiente. Pediu-se aos inquiridos para assinalarem aqueles que, na sua opinião, são riscos associados aos fármacos no ambiente: “Risco para a saúde humana”; “Risco para a poluição da água (ex. águas para consumo e águas residuais tratadas)”; “Risco para alguns alimentos (de plantações agrícolas)”; “Risco de aumento da resistência a antibióticos”; “Risco para algumas espécies de animais”.

Foi pedido aos inquiridos para avaliarem o nível de consequências, para o ambiente, associadas à presença de fármacos no ambiente numa escala que varia de 1 (consequências nulas) a 5 (consequências muito elevadas).

Foi pedido aos inquiridos para selecionarem a opção que consideravam correta relativamente ao que acontece aos fármacos após serem ingeridos pelas pessoas, sendo as opções: Os fármacos são... “totalmente excretados (através da urina ou fezes)”; “parcialmente excretados, e em parte absorvidos pelo organismo”; “não são excretados (são totalmente absorvidos pelo organismo)” ou poderiam também selecionar a opção “Não sei”.

A seguinte pergunta foi colocada aos inquiridos: “Se os fármacos forem excretados após terem sido ingeridos pelas pessoas, o que poderá acontecer posteriormente aos fármacos?”. Esta questão de resposta de escolha múltipla tinha as seguintes opções: “Vão para as águas residuais ("esgoto)”; “Vão para as ETAR; São encontrados no ambiente”; “Vão para as águas para consumo”; “São encontrados nos alimentos cultivados” e foi também dada a opção “Não sei”.

O conhecimento subjetivo dos inquiridos sobre os riscos associados aos fármacos no ambiente foi avaliado através de uma escala de 0 a 100, em que 0 significa "Não sei nada" e 100 significa "Sei tudo". Foi pedido aos inquiridos para avaliarem, utilizando essa escala, quanto consideravam que sabiam sobre os riscos associados aos fármacos no ambiente

O comportamento dos inquiridos relativamente à eliminação de resíduos fármacos foi avaliado através de 4 questões, onde lhes foi pedido para avaliarem, numa escala de 1 (discordo totalmente) a 5 (concordo totalmente), as seguintes opções: Normalmente eu deito os meus resíduos farmacêuticos... “no lixo”; “na sanita”; “no lavatório” e “Normalmente eu entrego os meus resíduos farmacêuticos nas farmácias.”.

Foi perguntado aos inquiridos se estariam dispostos a reduzir a ingestão de medicamentos (não prescritos pelo médico) e a entregar os resíduos farmacêuticos nas farmácias para diminuir a presença de fármacos no ambiente. As respostas foram medidas numa escala que varia de 1 (sempre) a 5 (nunca).

A confiança na regulação do risco, ou seja, a confiança nas entidades e na regulamentação atual para gerir o risco dos produtos farmacêuticos no ambiente foi medida através de duas questões: “Confio que a instituição responsável regula adequadamente os resíduos farmacêuticos”; “Sinto que os regulamentos e leis atuais não são suficientes para controlar os resíduos farmacêuticos”. As respostas às duas afirmações foram medidas através de uma escala que varia de 1 (discordo totalmente) a 5 (concordo totalmente).

Foram apresentadas dez possíveis medidas para reduzir a presença de resíduos de fármacos no ambiente e foi solicitado aos participantes para escolherem as quatro opções que na sua opinião poderiam contribuir mais eficazmente para reduzir possíveis resíduos de fármacos no ambiente.

3.4. Procedimento

O método de seleção da amostra utilizado foi não probabilístico, sendo que para a obtenção de inquiridos utilizou-se uma amostragem intencional (sujeitos selecionados de forma intencional por parte do investigador para responder a determinados requisitos), por conveniência (seleção dos casos mais facilmente acessíveis) e por “bola de neve” (investigador identifica grupo indivíduos com as características desejadas que depois identificam outros e assim sucessivamente) (Taherdoost, 2016).

Para a obtenção de inquiridos com formação na área do ambiente e/ou pertencentes a associação ambientalista fez-se uma pesquisa por associações ambientalistas nas redes sociais e no site da Confederação Portuguesa das Associações de Defesa do Ambiente (CPADA) - que integra 110 Associações de Defesa do Ambiente/Organizações Não Governamentais de Ambiente (ADA/ONGA). O questionário foi enviado para os e-mails gerais das associações e, quando possível, diretamente para os e-mails dos associados. De modo a obter inquiridos com formação técnica ou superior na área do ambiente (ex.: Engenharia do Ambiente, Ambiente e Sustentabilidade, Ciências do Ambiente, Gestão Ambiental, Ecologia e Ambiente ou similar), o questionário foi enviado para núcleos de docentes e discentes de áreas ambientais, nomeadamente do ISCTE, e para mails institucionais e pessoais.

De forma a integrar inquiridos sem formação na área do ambiente e que não pertenciam a associação ambientalista, o questionário foi enviado para contactos pessoais e colocado nas minhas redes sociais e pedi que partilhassem o mesmo.

Para a construção do inquérito por questionário utilizei a ferramenta de software de pesquisa online Qualtrics. Após a elaboração do questionário foi utilizada a opção dada pela plataforma de criação de um link único anónimo, que daria acesso ao autopreenchimento do questionário online e que poderia ser partilhado sem limitações.

Antes de iniciar o preenchimento do questionário online os participantes eram informados de que a sua participação no mesmo era estritamente voluntária, anónima e confidencial. Os dados obtidos destinam-se apenas a tratamento estatístico e nenhuma resposta será analisada ou reportada individualmente. Para o estudo apenas foram considerados os questionários que foram completos na sua totalidade. O tempo de preenchimento do questionário é de cerca de cinco minutos e é constituído por 5 questões sociodemográficas e por 12 perguntas relativamente aos fármacos no ambiente. O questionário é composto por questões fechadas, de escolha múltipla, de escolha única, nominais, ordinais (tipo escala de likert), dicotómicas e escalas.

3.5. Técnicas utilizadas na análise de dados

Os resultados do inquérito realizados online foram introduzidos no software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS, versão 28), através do qual se procedeu à análise dos dados das variáveis apresentadas.

A análise dos dados teve como estratégia a utilização da Estatística Descritiva que “Consiste na recolha, apresentação, análise e interpretação de dados numéricos através da criação de instrumentos adequados: quadros, gráficos e indicadores numéricos “. (Reis, 2008, p. 15), com o objetivo de facilitar a interpretação e análise dos dados.

Utilizaram-se também técnicas de análise estatística univariada, através da exploração de médias, frequências, desvio-padrão, e de análise estatística bivariada permitindo analisar a relação entre duas variáveis, através de cruzamentos ou de medidas de associação ou correlação entre elas.

Recorreu-se à inferência estatística que permite a partir das propriedades verificadas na amostra, inferir propriedades para a população (Martins, 2006). Nomeadamente através da aplicação do teste Qui-quadrado (teste de hipóteses) que pode ser definido como “um teste de significância estatística, que é tipicamente utilizado para estabelecer quão confiantes podemos estar de que os resultados apresentados numa tabela de contingência podem ser generalizados a partir de uma amostra de probabilidade para uma população” (Bryman, 2012).

O V de Cramer permite avaliar a intensidade da relação entre duas variáveis, pelo menos uma das quais deve ter mais do que duas categorias (Bryman, 2012).

O Teste t é um teste estatístico que é utilizado para comparar as médias de dois grupos, sendo que se aplica o teste t para amostras independentes, ou seja, os dois grupos em comparação são independentes um do outro. (Kim, 2015).

O Eta é um teste utilizado para medir a força da relação entre duas variáveis. A variável independente deve ser uma variável nominal e a variável dependente deve ser uma variável de intervalo ou uma variável quantitativa. O nível de correlação resultante será sempre positivo. (Bryman, 2012).

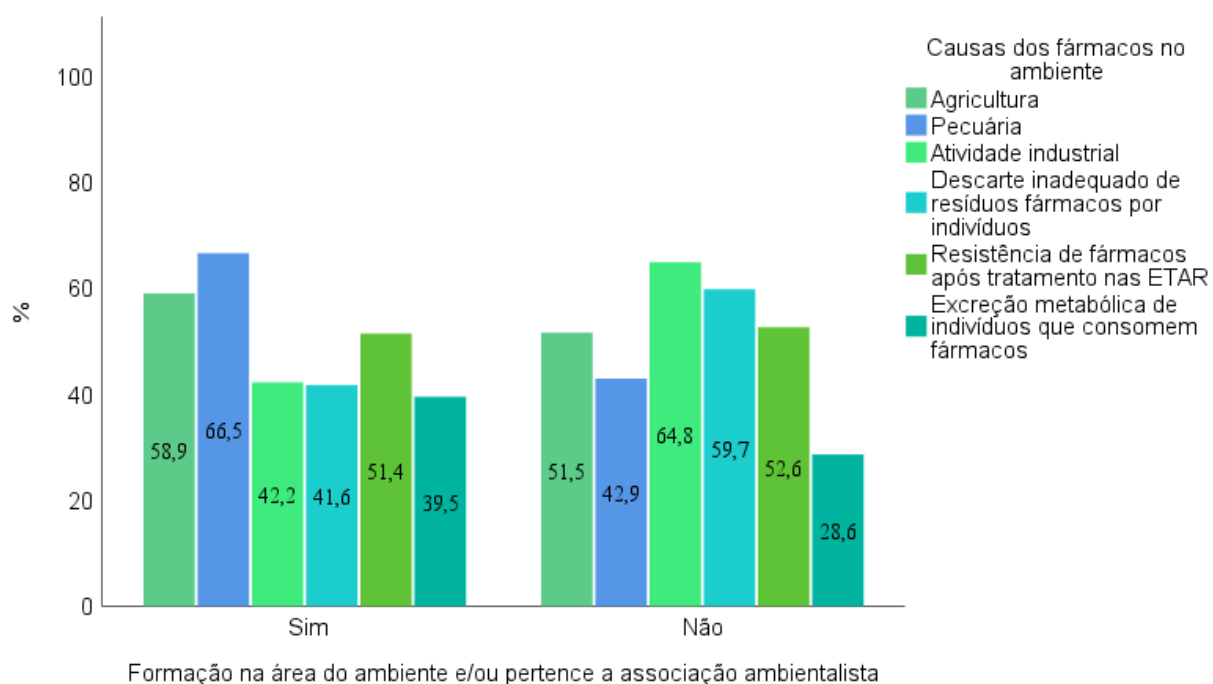
Apresentação de Resultados

No presente capítulo pretende-se apresentar os resultados obtidos nas questões colocadas no inquérito por questionário, através da descrição e interpretação de Quadros e Gráficos gerados sobre as respostas dadas pelos 381 inquiridos.

O principal objetivo desta análise é avaliar as diferenças existentes entre as respostas dadas pelos dois grupos definidos: Inquiridos com formação na área do ambiente e/ou pertencentes a associação ambientalista (185 indivíduos) e inquiridos sem formação na área do ambiente e que não pertencem a associação ambientalista (196 indivíduos).

As respostas dadas relativamente às três principais causas para a existência de fármacos no ambiente estão representadas no seguinte gráfico:

Gráfico 4.1. Causas para a existência de fármacos no ambiente considerando os dois grupos definidos.

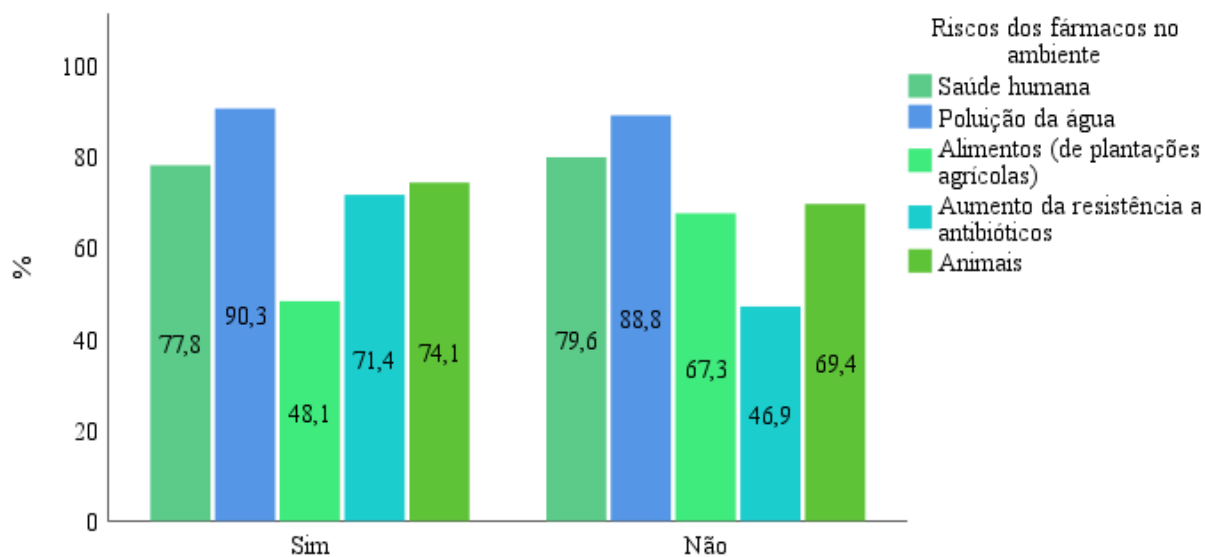


As três causas mais selecionadas pelos 185 inquiridos com formação na área do ambiente e/ou pertencentes a associação ambientalista foram as seguintes: Pecuária (66,5%), Agricultura (58,9%) e Resistência de fármacos após tratamento nas ETAR (51,4%).

Para os 196 inquiridos sem formação na área do ambiente e que não pertencem a associação ambientalista as três causas mais selecionadas foram as seguintes: Atividade industrial (64,8%), descarte inadequado de resíduos fármacos por indivíduos (59,7%) e também a Resistência de fármacos após tratamento nas ETAR (52,6%).

As respostas dadas na questão de escolha múltipla relativamente aos riscos associados à presença de fármacos no ambiente estão representadas no seguinte gráfico:

Gráfico 4.2. Riscos associados aos fármacos no ambiente considerando os dois grupos definidos.



Formação na área do ambiente e/ou pertence a associação ambientalista

A maioria dos 185 inquiridos com formação na área do ambiente e/ou pertencentes a associação ambientalista consideram que os fármacos no ambiente têm riscos para: a poluição da água (90,3%), a saúde humana (77,8%), os animais (74,1%) e o aumento da resistência a antibióticos (71,4%).

A maioria dos 196 inquiridos sem formação na área do ambiente e que não pertencem a associação ambientalista consideram que os fármacos no ambiente têm riscos para: a poluição da água (88,8%), a saúde humana (79,6%) os animais (69,4%), os alimentos (de plantações agrícolas) (67,3%).

Tanto para os indivíduos com formação na área do ambiente e/ou pertencentes a associação ambientalista como para os inquiridos sem formação na área do ambiente e que não pertencem a associação ambientalista a opção mais frequente é a poluição da água (como risco associado à presença de fármacos no ambiente).

A opção menos frequente para os indivíduos com formação na área do ambiente e/ou pertencentes a associação ambientalista, é “os alimentos” (de plantações agrícolas) (como risco associado à presença de fármacos no ambiente).

A opção menos frequente para indivíduos sem formação na área do ambiente e que não pertencem a associação ambientalista é o aumento da resistência a antibióticos (como risco associado à presença de fármacos no ambiente).

As respostas dadas na questão de resposta única relativamente à avaliação das consequências dos fármacos no ambiente estão representadas no seguinte quadro:

Quadro 4.1. Consequências dos fármacos para o ambiente considerando os dois grupos definidos.

		Formação em área ambiental e/ou pertence a associação ambientalista			
		Sim	Não	Total	
Fármacos têm consequências para o ambiente...	Reduzidas	n	3	9	12
		%	1,6%	4,6%	3,1%
	Médias	n	8	25	33
		%	4,3%	12,8%	8,7%
	Elevadas	n	101	116	217
		%	54,6%	59,2%	57,0%
	Muito Elevadas	n	73	46	119
		%	39,5%	23,5%	31,2%
Total	n	185	196	381	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Nenhum dos 381 inquiridos selecionou a opção “nulas” não sendo por isso representada no quadro.

Fazendo a comparação da distribuição das respostas dadas sobre as consequências dos fármacos para o ambiente entre os dois grupos de estudo, verificamos que existem algumas diferenças que apontam para a existência de uma relação entre as variáveis.

A opção mais frequente, para os inquiridos dos 2 grupos definidos, foi a de que os fármacos têm consequências para o ambiente elevadas (54,6% e 59,6%).

Os 185 inquiridos com formação na área do ambiente e/ou pertencentes a associação ambientalista consideram mais elevadas as consequências dos fármacos no ambiente que os 196 inquiridos sem formação na área do ambiente e que não pertencem a associação ambientalista. De facto, enquanto que 94,1% dos primeiros considera as consequências elevadas ou muito elevadas, isso acontece apenas em 82,7% dos segundos.

A relação entre os 2 grupos definidos e as consequências dos fármacos para o ambiente é estatisticamente significativa, todavia é de fraca intensidade ($X^2(3) = 18,618$, $p < 0,001$.; V de Cramer = 0,221). Esta relação mantém-se quando repetimos a análise apenas com os inquiridos com formação superior, de forma a controlamos a escolaridade ($X^2(3) = 14,840$, $p = 0,002$).

As respostas dadas na questão de resposta única relativamente ao que acontece aos fármacos após terem sido ingeridos pelas pessoas estão representadas no seguinte quadro:

Quadro 4.2. Excreção metabólica de indivíduos que consomem fármacos considerando os dois grupos definidos.

		Formação em área ambiental e/ou pertence a associação ambientalista		Total	
		Sim	Não		
O que acontece aos fármacos após terem sido ingeridos pelas pessoas?	Totalmente excretados (através da urina ou fezes)	n	3	4	7
		%	1,6%	2,0%	1,8%
	Parcialmente excretados, e em parte absorvidos pelo organismo	n	175	167	342
		%	94,6%	85,2%	89,8%
	Não são excretados (são totalmente absorvidos pelo organismo)	n	1	12	13
		%	0,5%	6,1%	3,4%
	Não sei	n	6	13	19
		%	3,2%	6,6%	5,0%
Total		n	185	196	381
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Fazendo a comparação da distribuição das respostas dadas sobre a excreção metabólica de indivíduos que consomem fármacos entre os dois grupos de estudo, verificamos que existem algumas diferenças que apontam para a existência de uma relação entre as variáveis.

Dos 185 inquiridos com formação na área do ambiente e/ou pertencentes a associação ambientalista, 94,6% selecionaram que o que acontece aos fármacos após terem sido ingeridos pelas pessoas é serem parcialmente excretados, e em parte absorvidos pelo organismo. A mesma opção é selecionada por 85,2% dos inquiridos sem formação na área do ambiente e que não pertencem a associação ambientalista.

3,2% dos inquiridos com formação na área do ambiente e/ou pertencentes a associação ambientalista selecionaram a opção “não sei”, 1,6% a opção “totalmente excretados” e 0,5% a opção “não são excretados”, ou seja, um total de 5,3% não selecionaram a opção correta.

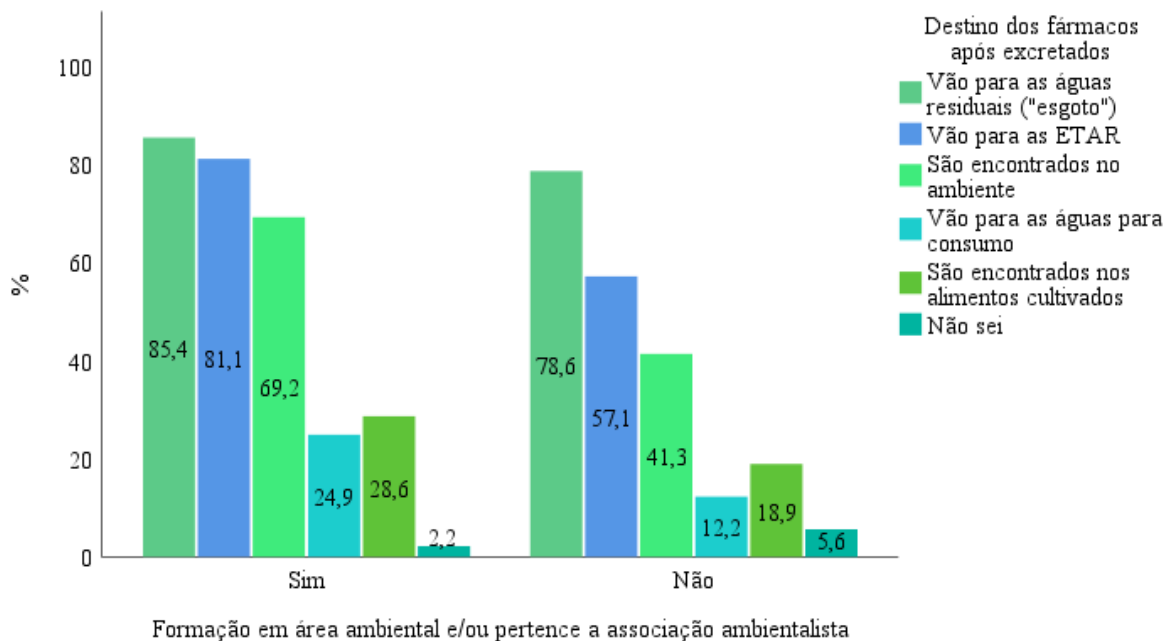
6,6% dos inquiridos sem formação na área do ambiente e que não pertencem a associação ambientalista selecionaram a opção “não sei”, 6,1% a opção “não são excretados” e 2% a opção “totalmente excretados”, ou seja, um total de 14,7% não selecionaram a opção correta.

A resposta “Não sei” e “São totalmente absorvidos” é mais comum entre os inquiridos menos envolvidos ambientalmente.

A relação entre os 2 grupos definidos e a opinião sobre “o que acontece aos fármacos após terem sido ingeridos pelas pessoas” é estatisticamente significativa, todavia é de fraca intensidade ($X^2(3) = 11,909$, $p=0,006$; V de Cramer= 0,177). Esta relação mantém-se quando repetimos a análise apenas com os inquiridos com formação superior, de forma a controlamos a escolaridade ($X^2(3) = 11,046$, $p=0,007$).

As respostas dadas à questão de escolha múltipla a respeito do destino dos fármacos após terem sido excretados pelas pessoas estão representadas no seguinte gráfico:

Gráfico 4.3. Destino dos fármacos após serem excretados considerando os dois grupos definidos.



A maioria dos 185 inquiridos com formação na área do ambiente e/ou pertencentes a associação ambientalista consideram que os fármacos após terem sido ingeridos e excretados pelas pessoas: vão para as águas residuais “esgoto” (85,4%), vão para as ETAR (81,1%) e são encontrados no ambiente (69,2%).

A maioria dos 196 inquiridos sem formação na área do ambiente e que não pertencem a associação ambientalista consideram que os fármacos após terem sido ingeridos pelas pessoas: vão para as águas residuais “esgoto” (78,6%) e vão para as ETAR (57,1%).

A opção “ não sei” foi selecionada por 2,2% dos 185 inquiridos com formação na área do ambiente e/ou pertencentes a associação ambientalista e por 5,6% dos 196 sem formação na área do ambiente e que não pertencem a associação ambientalista.

Apesar destas diferenças, o perfil das respostas dos dois grupos é muito semelhante.

As respostas dadas relativamente ao conhecimento subjetivo sobre os riscos associados aos fármacos no ambiente estão representadas em seguida nos Quadros 4.3 e 4.4.

Quadro 4.3. Conhecimento subjetivo sobre os riscos associados aos fármacos no ambiente considerando todos os inquiridos.

	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
Conhecimento sobre os riscos associados aos fármacos no ambiente (numa escala de 0 a 100)	381	,00	100,00	41,6745	24,34001

Quadro 4.4. Conhecimento subjetivo sobre os riscos associados aos fármacos no ambiente considerando os dois grupos definidos.

	Formação em área ambiental e/ou pertence a associação ambientalista	N	Média	Desvio Padrão
Conhecimento sobre os riscos associados aos fármacos no ambiente (numa escala de 0 a 100)	Sim	185	50,119	22,268
	Não	196	33,704	23,561

Relativamente ao conhecimento subjetivo sobre os riscos associados aos fármacos no ambiente, os inquiridos têm em média um conhecimento de aproximadamente 42 (DP= 24,34), numa escala de 0 a 100 (Quadro 4.3).

Podemos observar no Quadro 4.4 que os inquiridos com formação na área do ambiente e/ou pertencentes a associação ambientalista consideram que têm, em média, um conhecimento de aproximadamente 50 (numa escala de 0 a 100) (DP=22,27) sobre os riscos associados aos fármacos no ambiente. Já os inquiridos sem formação na área do ambiente e que não pertencem a associação ambientalista consideram que têm um conhecimento médio de aproximadamente 34 (numa escala de 0 a 100) (DP=23,56) sobre os riscos associados aos fármacos no ambiente. Sendo assim, os inquiridos com formação na área do ambiente e/ou pertencentes a associação ambientalista têm em média um conhecimento sobre os riscos associados aos fármacos no ambiente superior à média total (41,67) e os inquiridos sem formação na área do ambiente e que não pertencem a associação ambientalista têm em média um conhecimento sobre os riscos associados aos fármacos no ambiente inferior à média total. A diferença do conhecimento subjetivo sobre os riscos associados aos fármacos no ambiente (avaliado numa escala de 0 a 100), comparando os dois grupos definidos é de 16,41.

Os resultados permitem concluir que o conhecimento subjetivo médio sobre os riscos associados aos fármacos no ambiente é maior entre os mais envolvidos com questões ambientais, sendo a associação entre as variáveis, no entanto, de intensidade fraca ($t(379) = 6,980$, $p < 0,001$; $ETA = 0,338$). Esta relação mantém-se quando repetimos a análise apenas com os inquiridos com formação superior, de forma a controlamos a escolaridade ($t(298) = 7,773$, $p < 0,001$).

As respostas dadas pelos inquiridos à afirmação “Normalmente eu deito os meus resíduos farmacêuticos no lixo” estão representadas no seguinte quadro:

Quadro 4.5. Descarte de fármacos no lixo considerando os dois grupos definidos.

		Formação em área ambiental e/ou pertence a associação ambientalista		Total	
		Sim	Não		
Normalmente eu deito os meus resíduos farmacêuticos no lixo	Discordo totalmente	n	118	92	210
		%	63,8%	46,9%	55,1%
	Discordo parcialmente	n	29	25	54
		%	15,7%	12,8%	14,2%
	Não concordo nem discordo	n	6	11	17
		%	3,2%	5,6%	4,5%
	Concordo parcialmente	n	22	53	75
		%	11,9%	27,0%	19,7%
	Concordo totalmente	n	10	15	25
		%	5,4%	7,7%	6,6%
Total	n	185	196	381	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Fazendo a comparação da distribuição das respostas dadas sobre o descarte de fármacos no lixo entre os dois grupos de estudo, verificamos que existem algumas diferenças que apontam para a existência de uma relação entre as variáveis.

Verificamos que a opção mais frequente é “Discordo totalmente” que normalmente deito os meus resíduos fármacos no lixo. 63,8% dos 185 inquiridos com formação na área do ambiente e/ou pertencentes a associação ambientalista selecionaram esta opção, enquanto que dos 196 inquiridos sem formação na área do ambiente e que não pertencem a associação ambientalista, uma menor percentagem, 46,9% selecionaram esta opção.

11,9% dos inquiridos com formação na área do ambiente e/ou pertencentes a associação ambientalista concordam parcialmente que normalmente deitam os seus resíduos fármacos no lixo. Já dos 196 inquiridos sem formação na área do ambiente e que não pertencem a associação ambientalista, uma maior percentagem, 27% concordam parcialmente que normalmente deitam os seus resíduos fármacos no lixo.

Os inquiridos com maior envolvimento ambiental afirmam com mais frequência não deitar os fármacos no lixo.

A relação entre os 2 grupos definidos e a atitude relativamente ao descarte de resíduos fármacos no lixo é estatisticamente significativa, todavia é de fraca intensidade ($X^2(4) = 18,497$, $p < 0,001$; V de Cramer = 0,220). Esta relação mantém-se quando repetimos a análise apenas com os inquiridos com formação superior, de forma a controlamos a escolaridade ($X^2(4) = 19,522$, $p < 0,001$).

As respostas dadas pelos inquiridos à afirmação “Normalmente eu deito os meus resíduos farmacêuticos na sanita” estão representadas no seguinte quadro:

Quadro 4.6. Descarte de fármacos na sanita considerando os dois grupos definidos.

		Formação em área ambiental e/ou pertence a associação ambientalista		Total	
		Sim	Não		
Normalmente eu deito os meus resíduos farmacêuticos na sanita	Discordo totalmente	n	175	170	345
		%	94,6%	86,7%	90,6%
	Discordo parcialmente	n	7	20	27
		%	3,8%	10,2%	7,1%
	Não concordo nem discordo	n	1	3	4
		%	0,5%	1,5%	1,0%
	Concordo parcialmente	n	2	3	5
		%	1,1%	1,5%	1,3%
Total	n	185	196	381	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tanto os inquiridos com formação na área do ambiente e/ou pertencentes a associação ambientalista, como os inquiridos sem formação na área do ambiente e não pertencem a associação ambientalista discordam totalmente que, normalmente, deitam os seus resíduos fármacos na sanita, respetivamente 94,6% e 86,7%.

Não existe uma relação (estatisticamente significativa) entre os 2 grupos e a atitude relativamente ao descarte de resíduos fármacos na sanita ($X^2(3) = 7,220$, $p = 0,049$).

As respostas dadas pelos inquiridos à afirmação “Normalmente eu deito os meus resíduos farmacêuticos no lavatório” estão representadas no seguinte quadro:

Quadro 4.7. Descarte de fármacos no lavatório considerando os dois grupos definidos.

		Formação em área ambiental e/ou pertence a associação ambientalista			
		Sim	Não	Total	
Normalmente eu deito os meus resíduos farmacêuticos no lavatório	Discordo totalmente	n	176	176	352
		%	95,1%	89,8%	92,4%
	Discordo parcialmente	n	7	13	20
		%	3,8%	6,6%	5,2%
	Não concordo nem discordo	n	2	2	4
		%	1,1%	1,0%	1,0%
	Concordo parcialmente	n	0	5	5
		%	0,0%	2,6%	1,3%
Total	n	185	196	381	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tanto os inquiridos com formação na área do ambiente e/ou pertencentes a associação ambientalista, como os inquiridos sem formação na área do ambiente e que não pertencem a associação ambientalista discordam totalmente que, normalmente, deitam os seus resíduos fármacos no lavatório, respetivamente 95,1% e 89,8%.

Não existe uma relação (estatisticamente significativa) entre os 2 grupos e a atitude relativamente ao descarte de resíduos fármacos no lavatório ($X^2(3) = 6,488$, $p=0,081$).

As respostas dadas pelos inquiridos à afirmação “Normalmente eu entrego os meus resíduos farmacêuticos nas farmácias.” estão representadas no seguinte quadro:

Quadro 4.8. Entrega de resíduos farmacêuticos nas farmácias considerando os dois grupos definidos.

		Formação em área ambiental e/ou pertence a associação ambientalista			
		Sim	Não	Total	
Normalmente eu entrego os meus resíduos farmacêuticos nas farmácias	Discordo totalmente	n	18	25	43
		%	9,7%	12,8%	11,3%
	Discordo parcialmente	n	3	20	23
		%	1,6%	10,2%	6,0%
	Não concordo nem discordo	n	5	10	15
		%	2,7%	5,1%	3,9%
	Concordo parcialmente	n	46	52	98
		%	24,9%	26,5%	25,7%
	Concordo totalmente	n	113	89	202
		%	61,1%	45,4%	53,0%
Total		n	185	196	381
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Fazendo a comparação da distribuição das respostas dadas sobre a entrega de resíduos farmacêuticos nas farmácias entre os dois grupos de estudo, verificamos que existem algumas diferenças que apontam para a existência de uma relação entre as variáveis.

Verificamos que a opção mais frequente é “Concordo totalmente” que normalmente entrego os meus resíduos fármacos na farmácia. 61,1% dos 185 inquiridos com formação na área do ambiente e/ou pertencentes a associação ambientalista selecionaram esta opção, enquanto que dos 196 inquiridos sem formação na área do ambiente e que não pertencem a associação ambientalista, uma menor percentagem, 45,4% selecionaram esta opção.

1,6% dos inquiridos com formação na área do ambiente e/ou pertencentes a associação ambientalista discordam parcialmente que normalmente entregam os resíduos farmacêuticos nas farmácias. Já dos 196 inquiridos sem formação na área do ambiente e que não pertencem a associação ambientalista, uma maior percentagem, 10,2% discordam parcialmente que normalmente entregam os resíduos farmacêuticos nas farmácias.

Os inquiridos com maior formação ambiental afirmam com mais frequência entregar fármacos na farmácia.

A relação entre os 2 grupos definidos e a atitude relativamente à entrega de resíduos farmacêuticos nas farmácias é estatisticamente significativa, todavia é de fraca intensidade ($X^2(4) = 18,288$, $p=0,001$; V de Cramer= 0,219). Esta relação mantém-se quando repetimos a análise apenas com os inquiridos com formação superior, de forma a controlamos a escolaridade ($X^2(4) = 19,172$, $p<0,001$).

As respostas dadas pelos inquiridos sobre a disposição para entrega dos resíduos farmacêuticos nas farmácias estão representadas no seguinte quadro:

Quadro 4.9. Disposição para entregar farmacêuticos nas farmácias.

		Formação em área ambiental e/ou pertence a associação ambientalista		Total	
		Sim	Não		
Estaria disposto a entregar os resíduos farmacêuticos nas farmácias para diminuir a presença de fármacos no ambiente?	Sempre	n	171	162	333
		%	92,4%	82,7%	87,4%
	Com frequência	n	10	19	29
		%	5,4%	9,7%	7,6%
	Com alguma frequência	n	4	10	14
		%	2,2%	5,1%	3,7%
	Com pouca frequência	n	0	4	4
		%	0,0%	2,0%	1,0%
	Nunca	n	0	1	1
		%	0,0%	0,5%	0,3%
Total	n	185	196	381	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Fazendo a comparação da distribuição das respostas dadas sobre disposição para entrega dos resíduos farmacêuticos nas farmácias para diminuir a presença de fármacos no ambiente entre os dois grupos de estudo, verificamos que existem algumas diferenças que apontam para a existência de uma relação entre as variáveis.

Verificamos que a opção mais frequente é “Sempre” relativamente à disposição para entrega dos resíduos farmacêuticos nas farmácias. No entanto, 92,4% dos 185 inquiridos com formação na área do ambiente e/ou pertencentes a associação ambientalista selecionaram esta opção, enquanto que dos 196 inquiridos sem formação na área do ambiente e que não pertencem a associação ambientalista, uma menor percentagem, 82,7% selecionaram esta opção.

Os inquiridos com maior formação ambiental têm maior disposição para entregar fármacos na farmácia.

A relação entre os 2 grupos definidos e a disposição para entrega dos resíduos farmacêuticos nas farmácias para diminuir a presença de fármacos no ambiente é estatisticamente significativa, todavia é de fraca intensidade ($X^2(4) = 10,299$, $p=0,019$; V de Cramer= 0,164). Esta relação não se mantém quando repetimos a análise apenas com os inquiridos com formação superior, de forma a controlamos a escolaridade ($X^2(3) = 6,532$; $p=0,083$). Sendo assim o fator habilitação pode ter alguma influencia na disposição para entrega dos resíduos farmacêuticos nas farmácias para diminuir a presença de fármacos no ambiente.

As respostas dadas pelos inquiridos sobre a disposição para reduzir a ingestão de medicamentos estão representadas no seguinte quadro:

Quadro 4.10. Disposição para reduzir a ingestão de medicamentos.

		Formação em área ambiental e/ou pertence a associação ambientalista			Total
		Sim	Não		
Estaria disposto a reduzir a ingestão de MNSRM para diminuir a presença de fármacos no ambiente?	Sempre	n	83	85	168
		%	44,9%	43,4%	44,1%
	Com frequência	n	56	52	108
		%	30,3%	26,5%	28,3%
	Com alguma frequência	n	32	30	62
		%	17,3%	15,3%	16,3%
	Com pouca frequência	n	8	24	32
		%	4,3%	12,2%	8,4%
	Nunca	n	6	5	11
		%	3,2%	2,6%	2,9%
Total	n	185	196	381	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tanto os inquiridos com formação na área do ambiente e/ou pertencentes a associação ambientalista como os inquiridos sem formação na área do ambiente e que não pertencem a associação ambientalista selecionaram com maior frequência a opção “Sempre” relativamente à disposição para a redução da ingestão de medicamentos para diminuir a presença de fármacos no ambiente.

Não existe uma relação (estatisticamente significativa) entre os 2 grupos e a disposição para redução da ingestão de medicamentos ($X^2(4) = 8,016$; $p=0,091$).

As respostas dadas pelos inquiridos à questão de resposta única acerca da confiança na instituição responsável pela regulação de resíduos farmacêuticos estão representadas no seguinte quadro:

Quadro 4.11. Confiança na instituição responsável pela regulação de resíduos farmacêuticos considerando os dois grupos definidos.

			Formação em área ambiental e/ou pertence a associação ambientalista		Total
			Sim	Não	
Confio que a instituição responsável regula adequadamente os resíduos farmacêuticos	Discordo totalmente	n	8	5	13
		%	4,3%	2,6%	3,4%
	Discordo parcialmente	n	66	49	115
		%	35,7%	25,0%	30,2%
	Não concordo nem discordo	n	27	65	92
		%	14,6%	33,2%	24,1%
	Concordo parcialmente	n	80	73	153
		%	43,2%	37,2%	40,2%
	Concordo totalmente	n	4	4	8
		%	2,2%	2,0%	2,1%
Total	n	185	196	381	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Fazendo a comparação da distribuição das respostas dadas sobre a confiança na instituição responsável pela regulação de resíduos farmacêuticos entre os dois grupos de estudo, verificamos que existem algumas diferenças que apontam para a existência de uma relação entre as variáveis.

Dos 185 inquiridos com formação na área do ambiente e/ou pertencentes a associação ambientalista, 43,2% concordam parcialmente com a afirmação. A mesma opção foi selecionada por 37,2% dos 196 inquiridos sem formação na área do ambiente e que não pertencem a associação ambientalista.

A opção discordo parcialmente (da afirmação) foi selecionada por 35,7% dos inquiridos com formação na área do ambiente e/ou pertencentes a associação ambientalista e por 25% dos inquiridos sem formação na área do ambiente e que não pertencem a associação ambientalista.

A maior diferença notada é na opção “Não concordo nem discordo”, que foi selecionada por 14,6% dos inquiridos com formação na área do ambiente e/ou pertencentes a associação ambientalista e por 33,2% dos inquiridos sem formação na área do ambiente e que não pertencem a associação. A diferença percentual para esta opção é de 18,6 entre os dois grupos definidos.

A relação entre os 2 grupos definidos e a confiança na instituição responsável pela regulação de resíduos farmacêuticos é estatisticamente significativa, todavia é de fraca intensidade ($X^2(4) = 18,919$, $p < 0,001$.; V de Cramer= 0,223). Esta relação mantém-se quando repetimos a análise apenas com os inquiridos com formação superior, de forma a controlamos a escolaridade ($X^2(4) = 17,405$, $p = 0,001$).

As respostas dadas pelos inquiridos à questão de resposta única acerca da confiança nos regulamentos e leis atuais para controlar os resíduos farmacêuticos estão representadas no seguinte quadro:

Quadro 4.12. Confiança nos regulamentos e leis atuais para controlar os resíduos farmacêuticos considerando os dois grupos definidos.

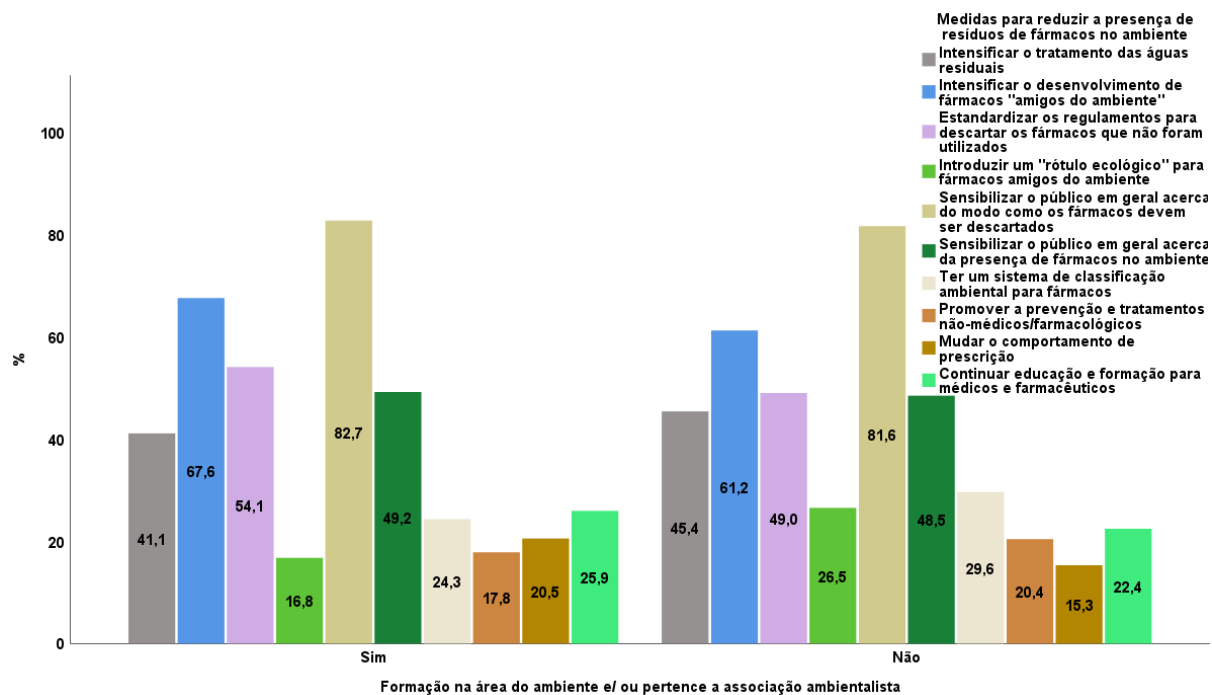
			Formação em área ambiental e/ou pertence a associação ambientalista		Total
			Sim	Não	
Sinto que os regulamentos e leis atuais não são suficientes para controlar os resíduos farmacêuticos.	Discordo totalmente	n	2	4	6
		%	1,1%	2,0%	1,6%
	Discordo parcialmente	n	24	19	43
		%	13,0%	9,7%	11,3%
	Não concordo nem discordo	n	43	68	111
		%	23,2%	34,7%	29,1%
	Concordo parcialmente	n	85	84	169
		%	45,9%	42,9%	44,4%
	Concordo totalmente	n	31	21	52
		%	16,8%	10,7%	13,6%
Total	n	185	196	381	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tanto os inquiridos com formação na área do ambiente e/ou pertencentes a associação ambientalista como os inquiridos sem formação na área do ambiente e que não pertencem a associação ambientalista selecionaram com maior frequência a opção “Concordo parcialmente” que os regulamentos e leis atuais não são suficientes para controlar os resíduos farmacêuticos.

Não existe uma relação (estatisticamente significativa) entre os 2 grupos e a confiança nos regulamentos e leis ($X^2(4) = 8,497$; $p = 0,075$).

As respostas à questão de escolha múltipla sobre as medidas para reduzir a presença de resíduos de fármacos no ambiente estão representadas no seguinte gráfico:

Gráfico 4.4. Medidas para reduzir a presença de resíduos de fármacos no ambiente considerando os dois grupos definidos.



As quatro opções mais frequentes, sobre medidas para reduzir a presença de resíduos de fármacos no ambiente, para os inquiridos dos 2 grupos definidos, foram as mesmas: sensibilizar o público em geral acerca do modo como os fármacos devem ser descartados (82,7% e 81,6%); intensificar o desenvolvimento de fármacos "amigos do ambiente" (67,6% e 61,2%); estandardizar os regulamentos para descartar os fármacos que não foram utilizados (54,1% e 49%); sensibilizar o público em geral acerca da presença de fármacos no ambiente (49,2% e 48,5%).

Discussão de Resultados

5.1. Discussão e Principais Resultados

Questão de investigação 1 - “Os dois grupos de inquiridos definidos identificam as mesmas causas, riscos e nível de consequências associados aos fármacos no ambiente?”:

Relativamente às causas para a existência de fármacos no ambiente, os inquiridos com maior envolvimento ambiental identificaram a “pecuária” como a maior causa, seguido da “agricultura” como as duas principais causas, enquanto os inquiridos com menor envolvimento ambiental identificaram a “atividade industrial”, e o “descarte inadequado de resíduos fármacos por indivíduos”. A terceira causa identificada pelos dois grupos definidos foi a mesma, a “resistência de fármacos após tratamento nas ETAR”.

É de salientar que a “excreção metabólica de indivíduos que consomem fármacos” foi a opção menos selecionada pelos dois grupos de inquiridos.

Este resultado mostra a falta de conhecimento acerca da origem dos fármacos de uso humano e a sua libertação uma vez que, o principal caminho através do qual os produtos farmacêuticos de uso humano chegam ao ambiente é por meio da sua ingestão e excreção (Caldwell, 2016).

Isto sugere que a comunicação sobre fármacos no ambiente deve também concentrar-se na discussão de como o consumo humano e a excreção de produtos farmacêuticos contribuem para este problema.

Quanto aos riscos associados aos fármacos no ambiente, os dois grupos definidos consideram o risco para poluição da água, o risco para a saúde humana e o risco para os animais como principais. O risco para as plantações agrícolas é também relevante para o grupo com menor envolvimento ambiental, enquanto que a resistência aos antibióticos é principalmente referida no grupo dos mais envolvidos ambientalmente.

Sobre a perceção das consequências dos fármacos para o ambiente, a maioria dos inquiridos dos dois grupos definidos consideram que os fármacos têm consequências elevadas para o ambiente, embora no grupo com maior envolvimento ambiental essas consequências fossem mais salientadas.

Este resultado está alinhado com a investigação de Luís, et al. (2020), que ilustrou que os especialistas devem ter conhecimento da sua área de especialização e ter maior literacia científica e tecnológica. Assim, as suas avaliações de risco, sobre os produtos farmacêuticos no ambiente, devem ser mais elevadas do que as dos leigos (Luís et al., 2020).

Questão de investigação 2 - “Os dois grupos de inquiridos definidos têm a mesma perceção relativamente ao que acontece aos fármacos após terem sido ingeridos pelas pessoas?”:

A maioria dos inquiridos dos dois grupos definidos consideram que os fármacos são parcialmente excretados, e em parte absorvidos pelo organismo, após terem sido ingeridos pelas pessoas. No entanto, os inquiridos menos envolvidos ambientalmente afirmam mais desconhecimento e dão mais respostas erradas (absorção total dos fármacos pelo organismo).

Quanto aos resultados obtidos acerca do destino dos fármacos após serem excretados pelos individuais, apesar das diferenças apresentadas, o perfil das respostas dos dois grupos é muito semelhante. Os dois grupos, na sua maioria, consideram que o destino dos fármacos após a sua excreção pelos indivíduos são as águas residuais “esgoto” e as ETAR.

Questão de investigação 3 - “Será que o conhecimento subjetivo sobre os riscos associados aos fármacos no ambiente é igual entre os dois grupos de inquiridos definidos?”:

Os indivíduos com menor envolvimento ambiental têm, em média, um menor conhecimento subjetivo, sendo os indivíduos com maior envolvimento ambiental detentores de um conhecimento subjetivo médio mais elevado acerca dos riscos associados aos fármacos no ambiente.

Estes resultados estão de acordo com o estudo Lima, et al. (2020) onde foi concluído que o conhecimento subjetivo (perceção do conhecimento individual) sobre produtos farmacêuticos no ambiente era baixo e os indivíduos relataram precisar de mais conhecimento para lidar de forma eficaz com os riscos associados a este problema.

Sendo assim, em particular, os inquiridos com menor envolvimento ambiental parecem mostrar uma maior necessidade de conhecimento.

Estes resultados sugerem que é necessário fornecer informações sobre a análise de risco e, mais importante ainda, sobre o que pode ser feito pelos cidadãos e instituições para gerir o risco, a fim de promover o sentido de eficácia contra esta ameaça.

Questão de investigação 4 - “Os dois grupos de inquiridos têm diferentes comportamentos e disposição para diminuir a presença de fármacos no ambiente?”:

No que diz respeito ao descarte adequado de resíduos fármacos não utilizados, os indivíduos mais envolvidos ambientalmente tendem a ter um comportamento mais adequado. Estes afirmam com mais frequência não deitar os fármacos no lixo e entregar os mesmos na farmácia.

Estes resultados estão de acordo com a investigação de Kotchen et al. (2009), onde foi demonstrado que os participantes mais envolvidos com esta questão ambiental tinham menos probabilidades de se envolverem em práticas de eliminação incorretas e mais probabilidades de escolherem opções de eliminação adequadas (Kotchen et al., 2009).

Ainda assim, de acordo com Lima, et al. (2020) a quantidade de resíduos de medicamentos devolvidos às farmácias deve aumentar com o reforço da comunicação sobre os produtos farmacêuticos e os riscos que representam.

Em relação ao descarte de fármacos no lavatório e na sanita, os inquiridos dos dois grupos afirmam maioritariamente nunca o fazer.

A disposição para entregar resíduos farmacêuticos nas farmácias é mais elevada para os inquiridos com maior envolvimento ambiental, embora os indivíduos com menor envolvimento ambiental também apresentem elevada disposição.

Os dois grupos estão igualmente dispostos a reduzir a ingestão de MNSRM (para diminuir a presença de fármacos no ambiente), tendo maioritariamente respondido “sempre” e “com frequência”.

Questão de investigação 5 - “A confiança nas instituições, regulamentos e leis existentes para resíduos fármacos difere entre os dois grupos de inquiridos definidos?”:

Os resultados obtidos para os dois grupos estão mais ou menos divididos entre confiar e não confiar na regulação adequada dos resíduos fármacos pela instituição responsável. No entanto, os inquiridos menos envolvidos ambientalmente demonstram mais desconhecimento.

A maioria dos inquiridos dos dois grupos concordam parcialmente que os regulamentos e leis atuais não são suficientes para controlar os resíduos farmacêuticos.

Para promover a confiança e a transparência, seria importante divulgar o que está a ser feito pelas autoridades nacionais e europeias para gerir os resíduos farmacêuticos (Luís & Lima, 2016).

Questão de investigação 6 - “Os dois grupos de inquiridos identificam as mesmas medidas, como mais eficazes, para reduzir a presença de resíduos de fármacos no ambiente?”:

Os inquiridos dos dois grupos definidos consideraram como as quatro medidas mais eficazes para a prevenção de fármacos no ambiente, duas medidas de sensibilização (“sensibilizar o público em geral acerca do modo como os fármacos devem ser descartados” e “sensibilizar o público em geral acerca da presença de fármacos no ambiente”), uma regulamentar (“estandardizar os regulamentos para descartar os fármacos que não foram utilizados”) e uma tecnológica (“intensificar o desenvolvimento de fármacos "amigos do ambiente"”).

É de salientar que outra medida tecnológica (“intensificar o tratamento das águas residuais”) foi também bastante selecionada pelos dois grupos de inquiridos.

As medidas que implicaram mudanças na área da saúde foram as menos escolhidas, ilustrando que os benefícios para a saúde dos produtos farmacêuticos poderiam ser indiscutíveis.

O “desagrado” por estas medidas está alinhado com a investigação de Dohle, et al. (2013), que ilustrou que as pessoas consideram que os benefícios dos produtos farmacêuticos para a saúde são muito mais relevantes do que os possíveis riscos ambientais, particularmente quando se trata de produtos farmacêuticos prescritos. Este resultado também apoia a “Abordagem Estratégica da União Europeia relativa aos Produtos Farmacêuticos no Ambiente” / abordagem estratégica da Comissão Europeia (2019) de garantir que as ações para reduzir a presença de fármacos no ambiente não prejudicam o acesso a tratamentos farmacológicos seguros e eficazes.

É importante também notar que as medidas tecnológicas podem ser altamente apelativas porque permitem resolver um problema, mantendo o estilo de vida atual. Contudo, como Heikkurinen (2018) ilustra, as soluções tecnológicas por si só não suportam as mudanças sociais e individuais que possam ser necessárias para lidar com problemas ambientais globais.

Questão de partida - “Será que as percepções, conhecimentos e comportamentos relativamente aos fármacos no ambiente são diferentes em pessoas com ou sem formação na área do ambiente/pertencentes a associação ambientalista?”:

Quanto à questão de partida os resultados obtidos nas seis questões de investigação permitem concluir que indivíduos com formação na área do ambiente e/ou pertencentes a associação ambientalista consideram as consequências dos fármacos para o ambiente mais elevadas e revelam um maior conhecimento (subjetivo) sobre os riscos associados aos fármacos no ambiente. Por outro lado, indivíduos sem formação na área do ambiente e não pertencentes a associação ambientalista têm um menor conhecimento sobre o modo como os produtos farmacêuticos são excretados após serem ingeridos pelas pessoas.

Considerando as causas para a existência de fármacos no ambiente, os inquiridos com formação na área do ambiente e/ou pertencentes a associação ambientalista identificam a pecuária como a principal causa enquanto os restantes inquiridos consideram a atividade industrial. A poluição da água é considerada pelos dois grupos de inquiridos o principal risco associado à presença de fármacos no ambiente.

Indivíduos com formação na área do ambiente e/ou pertencentes a associação ambientalista estão mais dispostos a entregar sempre os resíduos farmacêuticos nas farmácias e têm comportamentos mais adequados relativamente ao descarte de fármacos. Os mesmos, descartam com menor frequência os seus resíduos farmacêuticos no lixo e entregam-nos nas farmácias em maior percentagem.

A confiança nas instituições para a gestão de resíduos fármacos está muito pouco consolidada para os dois grupos e os inquiridos demonstram falta de conhecimento, principalmente os indivíduos sem formação na área do ambiente e não pertencentes a associação ambientalista. Os dois grupos consideram que os regulamentos e leis para gerir os resíduos fármacos são insuficientes, havendo também uma grande falta de conhecimento/opinião sobre este tema.

A medida que os inquiridos consideram mais eficaz para reduzir a presença de resíduos de fármacos no ambiente é a sensibilização do público em geral acerca do modo como os fármacos devem ser descartados.

5.2. Contributos

Este estudo visa contribuir para as estratégias de comunicação e gestão dos riscos dos produtos farmacêuticos no ambiente, ilustrando como o envolvimento ambiental dos indivíduos (neste caso formação em área ambiental e pertencer a associação ambientalista) pode influenciar os conhecimentos, perceções e comportamentos acerca desta temática.

Para além disso, houve uma tentativa de reunir na revisão de literatura os estudos mais proeminentes acerca da temática, incluindo: Causas para a presença de fármacos no ambiente; Fármacos na água e no solo; Consequências da presença de fármacos no ambiente; Conhecimentos, perceções e comportamentos da população sobre os fármacos; Legislação e medidas para a prevenção dos fármacos no ambiente.

5.3. Limitações do Estudo

Ao interpretar os resultados provenientes deste estudo, existem algumas limitações a considerar.

Primeiramente, o método de seleção da amostra utilizado foi não probabilístico, pelo que a mesma não é representativa da população.

A segunda limitação deste estudo está relacionada com as amostras de indivíduos com maior envolvimento ambiental. As amostras de indivíduos com formação em área ambiental e pertencentes a associação ambientalista não são homogêneas. Para além disso, poderia haver outros fatores a considerar para inclusão de indivíduos envolvidos ambientalmente.

Em terceiro lugar, o método de recolha de dados pode ser melhorado com alguns ajustes. Algumas das escalas do questionário não eram relevantes para a pesquisa e para alguns notamos alguma dificuldade na compreensão e interpretação.

Por último, os participantes responderam ao inquérito online, o que significa que os indivíduos excluídos digitalmente não tiveram a oportunidade de participar e as suas respostas podem não estar representadas nos resultados.

5.4. Investigações Futuras

Com base nas limitações do estudo referidas anteriormente, verifica-se a necessidade de apresentar sugestões para investigações futuras.

Tendo em conta que a amostra desta investigação foi obtida por métodos não probabilísticos, releva-se pertinente o desenvolvimento de futuras pesquisas com base em métodos de amostragem probabilística.

Neste estudo, o envolvimento ambiental dos indivíduos baseia-se na formação ambiental e na pertença a associação ambientalista. Futuros estudos podem aprofundar mais o envolvimento ambiental dos inquiridos e considerar outras categorias que incluam indivíduos com identidade/ envolvimento ambiental.

Uma vez que a questão dos produtos farmacêuticos no ambiente é altamente interdisciplinar, seria também interessante incluir indivíduos cuja profissão se relacione indiretamente com esta questão. Por exemplo pessoas da área da saúde (ex.: médicos, enfermeiros, farmacêuticos), veterinários, que trabalhem em ETAR, agricultores, criadores de gado e aquicultores.

Conclusões

A presença de fármacos no ambiente é um problema ambiental emergente que, apesar de estar a ser cada vez mais explorado, é ainda um tema bastante sub-investigado. Ainda se desconhece muito de como estes poluentes se propagam no ambiente e se degradam.

São vários os fatores sociais que podem influenciar as perceções, conhecimentos e comportamentos dos indivíduos relativamente a esta questão ambiental. A identificação destes fatores é essencial, uma vez que esta problemática só pode ser controlada através da implementação de políticas que se baseiem na compreensão dos fatores que influenciam as intenções e atitudes individuais.

Atendendo aos objetivos definidos para a presente investigação, e tendo em conta os resultados obtidos pela mesma, podemos afirmar que as perceções, conhecimentos e comportamentos relativamente aos fármacos no ambiente são diferentes entre pessoas com formação na área do ambiente e/ou pertencentes a associação ambientalista e pessoas sem formação na área do ambiente e não pertencentes a associação ambientalista.

Quanto à questão de partida -“Será que as perceções, conhecimentos e comportamentos relativamente aos fármacos no ambiente são diferentes em pessoas com ou sem formação na área do ambiente/pertencentes a associação ambientalista?” - a investigação permite concluir que indivíduos com formação na área do ambiente e/ou pertencentes a associação ambientalista consideram as consequências dos fármacos para o ambiente mais elevadas, revelam um maior conhecimento subjetivo sobre os riscos associados aos fármacos no ambiente, têm um maior conhecimento sobre a excreção metabólica de fármacos e têm comportamentos mais adequados relativamente ao descarte de resíduos farmacêuticos.

Sendo assim, o envolvimento ambiental (neste caso formação em área ambiental e pertencer a associação ambientalista) pode contribuir para comportamentos mais pro-ambientais que minimizam a libertação de fármacos para o ambiente.

A incerteza e a falta de confiança nas instituições, regulamentos e leis para a gestão de resíduos farmacêuticos são notórias para os 2 grupos analisados. Os resultados obtidos revelam a necessidade de uma maior e mais clara comunicação acerca das medidas que são implementadas para gerir esta questão ambiental.

É importante reforçar que este é um problema à escala global, uma vez que a presença de fármacos num ecossistema se propaga às demais esferas ambientais. Como tal, promover a sensibilização é essencial para tornar possíveis mudanças sociais e individuais que permitam minimizar a presença de fármacos no ambiente e os riscos associados.

Fontes

- Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto do Ministério da Saúde. (2006). Diário da República n.º 167/2006, Série I, pp. 6297-6383. <https://data.dre.pt/eli/dec-lei/176/2006/08/30/p/dre/pt/html>
- Decreto-Lei n.º 148/2008 de 29 julho do Ministério da agricultura, do desenvolvimento rural e das pescas. (2008). Diário da República n.º 145/2008, Série I, n.º 145. <https://dre.pt/dre/analise-juridica/modificacoes/148-2008-454810>
- Diretiva 2013/39/UE de 12 de agosto do Parlamento Europeu e do Conselho. (2013). Jornal Oficial n.º L 226, pp. 1-17. <http://data.europa.eu/eli/dir/2013/39/oj>
- Diretiva 2000/60/CE de 23 de outubro do Parlamento Europeu e do Conselho. (2000). Jornal Oficial n.º L 327, pp.1-73. <http://data.europa.eu/eli/dir/2000/60/oj>
- Diretiva 91/271/CEE de 21 de maio do Conselho (1991). Jornal Oficial n.º L 135, pp.40-52. <http://data.europa.eu/eli/dir/1991/271/oj>
- Diretiva 2010/84/UE de 15 de dezembro do Parlamento Europeu e do Conselho. (2010). Jornal Oficial n.º L 348, pp.74-99. <http://data.europa.eu/eli/dir/2010/84/oj>
- Diretiva 2004 /27/CE de 31 de março do Parlamento Europeu e do Conselho. (2004). Jornal Oficial n.º L 136, pp. 34-57. <http://data.europa.eu/eli/dir/2004/27/oj>
- Diretiva 2001/82/CE de 6 de novembro do Parlamento Europeu e do Conselho. (2001). Jornal Oficial n.º L 311, pp.1-66. <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/82/oj>
- Diretiva 2003/94/CE de 8 de outubro da Comissão. (2003). Jornal Oficial n.º L 262, pp.22-26. <http://data.europa.eu/eli/dir/2003/94/oj>
- Diretiva 91/412/CEE de 23 de julho da Comissão. (1991). Jornal Oficial n.º L 228, pp.70-73. <http://data.europa.eu/eli/dir/1991/412/oj>
- Diretiva 2010/75/UE de 24 de novembro do Parlamento Europeu e do Conselho. (2010). Jornal Oficial n.º L 334, pp. 17-119. <http://data.europa.eu/eli/dir/2010/75/oj>
- Diretiva 86/278/CEE de 12 de junho do Conselho. (1986). Jornal Oficial n.º L 181, pp.6-12. <http://data.europa.eu/eli/dir/1986/278/oj>
- Regulamento (CE) N.º 726/2004 de 23 de outubro do Parlamento Europeu e do Conselho. (2004). Jornal Oficial n.º L 136, pp.1-33. <http://data.europa.eu/eli/reg/2004/726/oj>
- Regulamento (UE) N.º 1235/2010 de 15 de dezembro do Parlamento Europeu e do Conselho. (2010). Jornal Oficial n.º L 348, pp.1-16. <http://data.europa.eu/eli/reg/2010/1235/oj>

Referências Bibliográficas

- Adeel, M., Song, X., Wang, Y., Francis, D., & Yang, Y. (2017). Environmental impact of estrogens on human, animal and plant life: A critical review. *Environment International*, 99, 107–119. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.12.010>
- Águas do Norte, Grupo águas de Portugal. (2021, maio). *Tratamento de Águas Residuais*. <https://www.adnorte.pt/pt/educacao-ambiental/ciclo-urbano-da-agua/tratamento-de-aguas-residuais/?id=116>
- Al-Ansari, A. M., Saleem, A., Kimpe, L. E., Sherry, J. P., McMaster, M. E., Trudeau, V. L., & Blais, J. M. (2010) Bioaccumulation of the pharmaceutical ethinylestradiol in shorthead redhorse suckers (*Moxostoma macrolepidotum*) from the St. Clair River, Canada. *Environmental Pollution*, 158(8), 2566–2571. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2010.05.020>
- AlAzmi, A., AlHamdan, H., Abualezz, R., Bahadig, F., Abonofal, N., & Osman, M. (2017). Patients' knowledge and attitude toward the disposal of medications. *Journal of Pharmaceutics*, 2017, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2017/8516741>

- Alcock, R. E., Sweetman, A., & Jones, K. C. (1999) Assessment of organic contaminant fate in wastewater treatment plants I: Selected compounds and physicochemical properties. *Chemosphere*, 38(10), 2247-2262. [https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(98\)00444-5](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(98)00444-5)
- Alexandratos, N., & Bruinsma, J. (2012, junho). *World agriculture towards 2030/2050: The 2012 Revision*. <https://www.fao.org/3/ap106e/ap106e.pdf>
- Al-Farsi, R., Ahmed, M., Al-Busaidi, A., & Choudri, B.S. (2018). Assessing the presence of pharmaceuticals in soil and plants irrigated with treated wastewater in Oman. *International Journal of Recycling of Organic Waste in Agriculture*, 7, 165–172. <https://doi.org/10.1007/s40093-018-0202-1>
- Allen, H. K., Donato, J., Wang, H. H., Cloud-Hansen, K. A., Davies, J., & Handelsman, J. (2010). Call of the wild: Antibiotic resistance genes in natural environment. *Nature Reviews Microbiology*, 8(4), 251-259. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2312>
- Alygizakis, N. A., Gago-Ferrero, P., Borova, V. L., Pavlidou, A., Hatzianestis, I., & Thomaidis, N. S. (2016). Occurrence and spatial distribution of 158 pharmaceuticals, drugs of abuse and related metabolites in offshore seawater. *Science of The Total Environment*, 541, 1097–1105. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.09.145>
- Amaral, M.J., & Fop, L. (2013, dezembro). Unused Pharmaceuticals Where Do They End Up?. *Health Care Without Harm*, 1-32. <https://noharm-europe.org/sites/default/files/documents-files/4646/2013-12%20Unused%20pharmaceuticals.pdf>
- Aragonés, J. I., & Poggio, L. (2018). *Questionnaire design. Report E8.2 of Innovec'EAU SUDOE Project SOE1/P 1/F017*. Madrid: UCM.
- Arnold, K. E., Brown, A. R., Ankley, G. T., & Sumpter J. P. (2014). Medicating the environment: Assessing risks of pharmaceuticals to wildlife and ecosystems. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 369 (1656). <http://dx.doi.org/10.1098/RSTB.2013.0569>
- Arpin-Pont, L., Bueno, M. J. M., Gomez, E., & Fenet, H. (2016). Occurrence of PPCPs in the marine environment: A review. *Environmental Science and Pollution Research*, 23(6), 4978-4991. <http://dx.doi.org/10.1007/s11356-014-3617-x>
- aus der Beek, T., Weber, F., Bergmann, A., Hickmann, S., Ebert, I., Hein, A., Küster, A. (2016). Pharmaceuticals in the environment-Global occurrences and perspectives. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 35(4), 823-835. <http://dx.doi.org/10.1002/etc.3339>
- Azuma, T., Arima, N., Tsukada, A., Hirami, S., Matsuoka, R., Moriwake, R., Ishiuchi, H., Inoyama, T., Teranishi, Y., Yamaoka, M., Mino, Y., Hayashi, T., Fujita, Y., & Masada, M. (2016). Detection of pharmaceuticals and phytochemicals together with their metabolites in hospital effluents in Japan, and their contribution to sewage treatment plant influents. *Science of the Total Environment*, Vol. 548-549, pp.189-197. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.12.157>
- Baken, K. A., Sjerps, R. M. A., Schriks, M., & van Wezel, A. P. (2018). Toxicological risk assessment and prioritization of drinking water relevant contaminants of emerging concern. *Environment International*, 118, 293-303. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.05.006>
- Baquero, F., Martínez, J. - L., & Cantón, R. (2008). Antibiotics and antibiotic resistance in water environments. *Current Opinion in Biotechnology*, 19(3), 260–265. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2008.05.006>
- Barnes, K. K., Kolpin, D. W., Furlong, E. T., Zaugg, S. D., Meyer, M. T., & Barber, L. B. (2008). A national reconnaissance of pharmaceuticals and other organic wastewater contaminants in the United States - I) Groundwater. *Science of The Total Environment*, 402(2-3), 192-200. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2008.04.028>
- Barnes, K. K., Christenson, S. C., Kolpin, D. W., Focazio, M. J., Furlong, E. T., Zaugg, S. D., Meyer, M. T., & Barber, L. B. (2004). Pharmaceuticals and other organic waste water contaminants within a leachate plume downgradient of a municipal landfill. *Ground Water*

- Monitoring & Remediation*, 24(2), 119-126. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1745-6592.2004.tb00720.x>
- Behera, S. K., Kim, H. W., Oh, J., Park, H. (2011). Occurrence and removal of antibiotics, hormones and several other pharmaceuticals in wastewater treatment plants of the largest industrial city of Korea. *Science of The Total Environment*, 409(20), 4351-4360. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.07.015>
- Belloni, A., Morgan, D., & Paris, V. (2016). Pharmaceutical expenditure and policies: Past trends and future challenges. *OECD Health Working Papers*, 87. <http://dx.doi.org/10.1787/5jm0q1f4cdq7-en>
- Bendz, D., Paxéus, N. A., Ginn, T. R., & Loge, F. J. (2005) Occurrence and fate of pharmaceutically active compounds in the environment, a case study: Höje River in Sweden. *Journal of Hazardous Materials*, 122(3), 195-204. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2005.03.012>
- Benotti, M. J., Trenholm, R. A., Vanderford, B. J., Holady, J. C., Stanford, B. D., & Snyder, S. A. (2009). Pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in U.S. drinking water. *Environmental Science & Technology*, 43(3), 597-603. <http://dx.doi.org/10.1021/es801845a>
- Bercu, J. P., Parke, N. J., Fiori, J. M., Meyerhoff, R. D. (2008) Human health risk assessments for three neuropharmaceutical compounds in surface waters. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 50(3), 420-427. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2008.01.014>
- Bergmann, A., Fohrmann, R., & Weber, F.-A. (2011, fevereiro). *Zusammenstellung von monitoringdaten zu umweltkonzentrationen von arzneimitteln*. <https://www.umweltbundesamt.de/publikationen/zusammenstellung-von-monitoringdaten-zu>
- Berkner, S., Konradi, S., & Schönfeld, J. (2014). Antibiotic resistance and the environment - there and back again.: Science & Society series on Science and Drugs. *EMBO Reports*, 15(7), 740-744. <https://doi.org/10.15252/embr.201438978>
- Bernard, M., Fauquet, L., Mange, P., & Rossier, J. (2007) *Micropollutants in the water of the River Rhône Upstream*. <https://www.vs.ch/documents/529400/4314112/Micropolluants+dans+les+eaux+du+Rh%C3%B4ne+amont+%E2%80%93+Rapport.pdf/27e19031-6501-4708-a6e5-4aaf43e208d1?t=1539169209274>
- Bernhardt, E. S., Rosi, E. J., & Gessner, M. O. (2017). Synthetic chemicals as agents of global change. *Frontiers in Ecology and the Environment*, 15(2), 84-90. <http://dx.doi.org/10.1002/fee.1450>
- Bernot, M. J., Smith, L., & Frey, J. (2013). Human and veterinary pharmaceutical abundance and transport in a rural central Indiana stream influenced by confined animal feeding operations (CAFOs). *Science of The Total Environment*, Vol. 445-446, pp. 219-230. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.12.039>
- BIO Intelligence Service. (2013, dezembro). *Study on the environmental risks of medicinal products*. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/environment/study_environment.pdf
- Boillot, C., Martinez Bueno, M. J., Munaron, D., Le Dreau, M., Mathieu, O., David, A., Fenet, H., Casellas, C., & Gomez E. (2015). In vivo exposure of marine mussels to carbamazepine and 10-hydroxy-10, 11-dihydro-carbamazepine: Bioconcentration and metabolization. *Science of The Total Environment*, 532, 564-570. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.05.067>
- Boleda, M. R., Alechaga, E., Moyano, E., Galceran, M. T., & Ventura, F. (2014). Survey of the occurrence of pharmaceuticals in Spanish finished drinking waters. *Environmental Science*

- and Pollution Research*, 21(18), 10917–10939. <https://doi.org/10.1007/s11356-014-2885-9>
- Boonsaner, M., & Hawker, D. W. (2015). Transfer of oxytetracycline from swine manure to three different aquatic plants: Implications for human exposure. *Chemosphere*, 122, 176–182. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.11.045>
- Bound, J. P., Kitsou, K., & Voulvoulis, N. (2006). Household disposal of pharmaceuticals and perception of risk to the environment. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 21(3), 301–307. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2005.09.006>
- Bound, J. P., Voulvoulis, N. (2005) Household disposal of pharmaceuticals as a pathway for aquatic contamination in the United Kingdom. *Environmental Health Perspective*, 113(12), 1705–1711. <https://dx.doi.org/10.1289%2Fehp.8315>
- Boxall, A. B. A., Blackwell, P., Cavallo, R., Kay, P., & Tolls, J. (2002). The sorption and transport of a sulphonamide antibiotic in soil systems. *Toxicology Letters*, 131(1-2), 19–28. [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(02\)00063-2](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(02)00063-2)
- Boxall, A. B. A., Fogg, L. A., Blackwell, P. A., Kay, P., Pemberton, E. J., & Croxford, A. (2004) Veterinary medicines in the environment. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 180, 1-91. https://doi.org/10.1007/0-387-21729-0_1
- Boxall, A. B. A. (2004). The environmental side effects of medication. *EMBO Reports*, 5, 1110–1116. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400307>
- Boxall, A. B. A. (2010). Veterinary Medicines and the Environment. *Comparative and Veterinary Pharmacology*, 199, 291–314. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-10324-7_12
- Boxall, A. B. A. (2012, janeiro). *New and emerging water pollutants arising from agriculture*. <https://www.oecd.org/greengrowth/sustainable-agriculture/49848768.pdf>
- Brodin, T., Fick, J., Jonsson, M., & Klaminder, J. (2013) Dilute concentrations of a psychiatric drug alter behavior of fish from natural populations. *Science*, 339 (6121), 814–815. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1226850>
- Brodin, T., Piovano, S., Fick, J., Klaminder, J., Heynen, M., & Jonsson, M. (2014). Ecological effects of pharmaceuticals in aquatic systems—Impacts through behavioural alterations. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 369 (1656). <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2013.0580>
- Bryman, A. (2012). *Social Research Methods, 4th edition*. https://inee.org/system/files/resources/Bryman_A_2012_Social_research_methods.pdf
- Caldwell, D. J. (2016). Sources of pharmaceutical residues in the environment and their Control. *Pharmaceuticals in the Environment, The Royal Society of Chemistry*, 92–119. <https://doi.org/10.1039/9781782622345-00092>
- Caliman, F. A., & Gavrilescu, M. (2009). Pharmaceuticals, personal care products and endocrine disrupting agents in the environment – A Review. *Clean Soil Air Water*, 37(4-5), 277 - 303. <https://doi.org/10.1002/clen.200900038>
- Carfora, V., Caso, D., Sparks, P., Conner, M. (2017). Moderating effects of proenvironmental self-identity on pro-environmental intentions and behaviour: A multi-behaviour study. *Journal of Environmental Psychology*, 53, 92–99. <https://doi.org/10.1016/j.jenvp.2017.07.001>
- Carmona, E., Andreu, V., & Picó, Y. (2014). Occurrence of acidic pharmaceuticals and personal care products in Turia River Basin: From waste to drinking water. *Science of the Total Environment*, 484, 53–63. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.02.085>
- Carter, L. J., Harris, E., Williams, M., Ryan, J. J., Kookana, R. S., & Boxall, A. B. A. (2014). Fate and uptake of pharmaceuticals in soil–plant systems. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62(4), 816–825. <http://dx.doi.org/10.1021/jf404282y>

- Chen, Y. S., Zhang, H. B., Luo, Y. M., & Song, J. (2012). Occurrence and assessment of veterinary antibiotics in swine manures: a case study in East China. *Chinese Science Bulletin*, 57, 606–614. <https://doi.org/10.1007/s11434-011-4830-3>
- Chung, S., & Brooks, B. W. (2019). Identifying household pharmaceutical waste characteristics and population behaviors in one of the most densely populated global cities. *Resources, Conservation & Recycling*, 140, 267–277. <https://doi.org/10.1016/j.resconrec.2018.09.024>
- Ciência-IUL. (2021, maio). Innovec'EAU. <https://ciencia.iscte-iul.pt/projects/residuos-de-medicamentos-nas-descargas-de-instalacoes-para-pessoas-idosas-lares-de-idosos-e/1128>
- Clayton, S. (2003, novembro). *Environmental identity: A conceptual and an operational definition*. <https://psycnet.apa.org/record/2004-14744-003>
- Clerc, M. E., Pereira, C., Podevin, M., & Villeret, S. (2006, julho) Le marché du médicament dans cinq pays européens, structure et évolution en 2004. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/er502.pdf>
- Coetsier, C. (2009) *Approche intégrée de la gestion environnementale des produits pharmaceutiques dans des rejets de stations d'épuration urbaines et leur milieu récepteur: occurrence, impact et traitements tertiaires d'élimination* [PhD. Thesis]. Montpellier II University. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00625971/document>
- Collier, A. C. (2007). Pharmaceutical Contaminants in potable water: Potential concerns for pregnant women and children. *EcoHealth*, 4(2), 164–171. <http://dx.doi.org/10.1007/s10393-007-0105-5>
- Cunningham, V. L., Binks, S. P., & Olson, M. J. (2009). Human health risk assessment from the presence of human pharmaceuticals in the aquatic environment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 53(1), 39-45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2008.10.006>
- Daughton, C. G., & Ruhoy, I. S. (2009). Environmental footprint of pharmaceuticals: The significance of factors beyond direct excretion to sewers. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 28(12), 2495-2521. <http://dx.doi.org/10.1897/08-382.1>
- Daughton C. G., & Ternes, T. A. (1999) Pharmaceuticals and personal care products in the environment: Agents of subtle change?. *Environmental Health Perspectives*, 107, 907–938. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.99107s6907>
- Daughton, C.G. (2002). Environmental stewardship and drugs as pollutants. *The Lancet*, 360(9339), 1035-1036. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11176-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11176-7)
- Daughton, C. G. (2016). Pharmaceuticals and the Environment (PiE): Evolution and impact of the published literature revealed by bibliometric analysis. *Science of the Total Environment*, 562, 391-426. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.03.109>
- de Boer, J., Fritsche, E., Schoeters, G., & Kimber, I. (2015). The European Long-range research Initiative (LRI): A decade of contributions to human health protection, exposure modelling and environmental integrity. *Toxicology*, 337, 83-90. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2015.09.003>
- de Jongh, C. M., Kooij, P. J. F., de Voogt, P., & ter Laak, T. L. (2012). Screening and human health risk assessment of pharmaceuticals and their transformation products in Dutch surface waters and drinking water. *Science of The Total Environment*, Vol. 427-428, pp. 70–77. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.04.010>
- de Oliveira, L. L. D., Antunes, S. C., Gonçalves, F., Rocha, O., & Nunes, B. (2016) Acute and chronic ecotoxicological effects of four pharmaceuticals drugs on cladoceran *Daphnia magna*. *Drug and Chemical Toxicology*, 39(1), 13-21. <http://dx.doi.org/10.3109/01480545.2015.1029048>
- Deblonde, T., Cossu-Leguille, C., & Hartemann, P. (2011). Emerging pollutants in wastewater: A review of the literature. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 214(6), 442-448. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2011.08.002>

- Debroux, J. F., Soller, J. A., Plumlee, M. H., & Kennedy, L. J. (2012). Human health risk assessment of non-regulated xenobiotics, in recycled water: A review. *Human and Ecological Risk Assessment*, 18(3), 517-546. <https://doi.org/10.1080/10807039.2012.672883>
- Dębska, J., Kot-Wasik, A., & Namiesnik, J. (2004) Fate and Analysis of pharmaceutical residues in the aquatic environment. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 34(1), 51–67. <https://doi.org/10.1080/10408340490273753>
- Deegan, A.-M., Cullen, M., Oelgemöller, M., Nolan, K., Tobin, J. & Morrissey, A. (2011). A SPE-LC-MS/MS method for the detection of low concentrations of pharmaceuticals in industrial waste streams. *Analytical Letters*, 44(17), 2808–2820. <https://doi.org/10.1080/00032719.2011.565444>
- Deloitte. (2016, setembro). *Options for a strategic approach to pharmaceuticals in the environment*. https://ec.europa.eu/info/sites/default/files/study_report_public_consultation_pharmaceuticals_environment.pdf
- Deloitte. (2017, setembro). *Background document for public consultation on pharmaceuticals in the environment*. https://ec.europa.eu/info/sites/default/files/background_document_public_consultation_pharmaceuticals_environment.pdf
- DeVries S. L., & Zhang P. (2016). Antibiotics and the terrestrial nitrogen cycle: A review. *Current Pollution Reports*, 2, 51–67. <https://doi.org/10.1007/s40726-016-0027-3>
- Dias-Ferreira, C., Valente, S., & Vaz, J. (2016). Practices of pharmaceutical waste generation and discarding in households across Portugal. *Waste Management & Research*, 34(10), 1006–1013. <https://doi.org/10.1177/0734242X16639388>
- Doerr-MacEwen, N. A., & Haight, M. E. (2006). Expert stakeholders' views on the management of human pharmaceuticals in the environment. *Environmental Management*, 38, 853–866. <https://doi.org/10.1007/s00267-005-0306-z>
- Dohle, S., Campbell, V.E.A., & Arvai, J.L. (2013) Consumer-perceived risks and choices about pharmaceuticals in the environment: A cross-sectional study. *Environmental Health*, 12(45). <https://doi.org/10.1186/1476-069X-12-45>
- Dolliver, H., Gupta, S., & Noll, S. (2008). Antibiotic degradation during manure composting. *Journal of Environmental Quality*, 37(3), 1245-1253. <https://doi.org/10.2134/jeq2007.0399>
- Donnachie, R. L., Johnson, A. C., & Sumpter, J. P. (2015). A rational approach to selecting and ranking some pharmaceuticals of concern for the aquatic environment and their relative importance compared with other chemicals, *Environmental Toxicology and Chemistry*, 35(4), 1021-1027. <http://dx.doi.org/10.1002/etc.3165>
- Drudge, C. N., Elliott, A. V. C., Plach, J.M., Ejim, L. J., Wright, G. D., Droppo, I. G., & Warren, L. A. (2012). Diversity of integron- and culture-associated antibiotic resistance genes in freshwater floc. *Applied and Environmental Microbiology*, 78(12), 4367–4372. <https://doi.org/10.1128/AEM.00405-12>
- Du, L., & Liu, W. (2012). Occurrence, fate, and ecotoxicity of antibiotics in agro-ecosystems. A review. *Agronomy for Sustainable Development*, 32(2), 309-327. <https://doi.org/10.1007/s13593-011-0062-9>
- Eades, C., & Waring, C. P. (2010). The effects of diclofenac on the physiology of the green shore crab *carcinus maenas*. *Marine Environmental Research*, 69, S46–S48. <https://doi.org/10.1016/j.marenvres.2009.11.001>
- Earle, T. C. (2010). Trust in risk management: a model-based review of empirical research. *Risk Analysis*, 30(4), 541–574. <https://doi.org/10.1111/j.1539-6924.2010.01398.x>

- Ebert, I., Bachmann, J., Kühnen, U., Küster, A., Kussatz, C., Maletzki, D., & Schlüter, C. (2011). Toxicity of the fluoroquinolone antibiotics enrofloxacin and ciprofloxacin to photoautotrophic aquatic organisms. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 30(12), 2786–2792. <https://doi.org/10.1002/etc.678>
- European Commission. (2019, março). *Communication from the commission to the European parliament, the council and the European economic and social committee: European Union Strategic Approach to Pharmaceuticals in the Environment*. https://ec.europa.eu/environment/water/water-dangersub/pdf/strategic_approach_pharmaceuticals_env.PDF
- Evgenidou, E. N. , Konstantinou, I. K., & Lambropoulou, D. A. (2015). Occurrence and removal of transformation products of PPCPs and illicit drugs in wastewaters: A review. *Science of The Total Environment*. 505, 905-926. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.10.021>
- Food and Agriculture Organization [FAO]. (2016). *The state of world fisheries and aquaculture: Contributing to food security and nutrition for all*. <https://www.fao.org/3/i5555e/i5555e.pdf>
- Food and Agriculture Organization [FAO]. (2018). More people, more food, worse water? A global review of water pollution from Agriculture. <https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/CA0146EN.pdf>
- Fatokun, O., Chang, A. W., Ng, W. N., Nair, T., & Balakrishnan, V. (2011). Unused and expired medications disposal practices in the community: A cross-sectional survey in Cheras, Malaysia. *Archives of Pharmacy Practice*, 2(3), 82–83. <https://archivepp.com>
- Fick, J., Söderström, H., Lindberg, R. H., Phan, C., Tysklind, M., Larsson, J. D.G. (2009). Contamination of surface, ground and drinking water from pharmaceutical production. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 28(12), 2522-2527. <http://dx.doi.org/10.1897/09-073.1>
- Finley, R. L., Collignon, P., Larsson, D. G. J., McEwen, S. A., Li, X.-Z., Gaze, W. H., Reid-Smith, R., Timinouni, M., Graham, D. W., & Topp, E. (2013). The scourge of antibiotic resistance: The important role of the environment. *Clinical Infectious Diseases*, 57(5), 704-710. <https://doi.org/10.1093/cid/cit355>
- Fischhoff, B., Slovic, P., Lichtenstein, S., Read, S., & Combs, B. (1978). How safe is safe enough? A psychometric study of attitudes towards technological risks and benefits. *Policy Sciences*, 9(2), 127–152. <https://doi.org/10.1007/BF00143739>
- Flint, S., Markle, T., Thompson, S., & Wallace, E. (2012). Bisphenol A exposure, effects, and policy: A wildlife perspective. *Journal of Environmental Management*, 104, 19-34. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2012.03.021>
- Focazio, M. J., Kolpin, D. W., Barnes, K. K., Furlong, E. T., Meyer, M. T., Zaugg, S. D., Barber, L. B., & Thurman, M. E. (2008). A national reconnaissance for pharmaceuticals and other organic wastewater contaminants in the United States - II) Untreated drinking water sources. *Science of The Total Environment*, 402 (2-3), 201-216. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2008.02.021>
- Forrest, F., Lorenz, K., Thompson, T., Keenlside, J., Kendall, J., & Charest, J. (2011). A scoping study of livestock antimicrobials in agricultural streams of Alberta. *Canadian Water Resources Journal*, 36(1), 1-16. <http://dx.doi.org/10.4296/cwrj3601001>
- Frye, C. A., Bo, E., Calamandrei, G., Calzà, L., Dessì-Fulgheri, F., Fernández, M., Fusani, L., Kah, O., Kajta, M., Le Page, Y., Patisaul, H. B., Venerosi, A., Wojtowicz, A. K., & Panzica, G. C. (2012). Endocrine disrupters: A Review of some sources, effects and mechanisms of actions on behaviour and neuroendocrine systems. *Journal of Neuroendocrinology*, 24(1), 144–159. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2011.02229.x>

- German Advisory Council on the Environment [GACE]. (2007, abril). *Pharmaceuticals in the environment*.
http://www.umweltrat.de/SharedDocs/Downloads/EN/04_Statements/2007_Statement_12_Pharmaceuticals_Environment.pdf?__blob=publicationFile
- Gaffney, V. de J., Almeida, C. M. M., Rodrigues, A., Ferreira, E., Benoiel, M. J., & Cardoso, V. V. (2015). Occurrence of pharmaceuticals in a water supply system and related human health risk assessment. *Water Research* 72, 199-208. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2014.10.027>
- Galus, M., Kirischian, N., Higgins, S., Purdy, J., Chow, J., Rangaranjan, S., Li, H., Metcalfe, C., & Wilson, J. Y. (2013). Chronic, low concentration exposure to pharmaceuticals impacts multiple organ systems in zebrafish. *Aquatic Toxicology*, Vol. 132-133, pp. 200–211. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2012.12.021>
- Game, C., Gagnon, M. M., Webb, D., & Lim, R. (2006). Endocrine disruption in male mosquitofish (*Gambusia holbrooki*) inhabiting wetlands in Western Australia. *Ecotoxicology*, 15(8), 665-672. <https://doi.org/10.1007/s10646-006-0104-2>
- García-Santiago, X., Franco-Uría, A., Omil, F., & Lema, J. M. (2016). Risk assessment of persistent pharmaceuticals in biosolids: Dealing with uncertainty. *Journal of Hazardous Materials*, 302, 72-81. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2015.09.035>
- Godoy, A. A., Kummrow, F., & Pamplin, P. A. (2015). Occurrence, ecotoxicological effects and risk assessment of antihypertensive pharmaceuticals in the aquatic environment - A review. *Chemosphere* 138, 281–291. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.06.024>
- Gómez-Canela, C., Sala-Comorera, T., Pueyo, V., Barata, C., & Lacorte, S. (2019). Analysis of 44 pharmaceuticals consumed by elderly using liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 168, 55–63. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.02.016>
- Götz, K., Courtier, A., Stein, M., Strelau, L., Sunderer, G., Vidaurre, R., Winker, M., & Roig, B. (2019). Chapter 8 - Risk perception of pharmaceutical residues in the aquatic environment and precautionary measures. *Management of Emerging Public Health Issues and Risks, Academic Press*, 189–224. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813290-6.00008-1>
- Grabicova, K., Grabic, R., Blaha, M., Kumar, V., Cervený, D., Fedorova, G., & Randak, T. (2015). Presence of pharmaceuticals in benthic fauna living in a small stream affected by effluent from a municipal sewage treatment plant. *Water research*, 72, 145-153. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2014.09.018>
- Grace, D. (2015). Review of Evidence on Antimicrobial Resistance and Animal Agriculture in Developing Countries. *International Livestock Research Institute*. https://doi.org/10.12774/eod_cr.june2015.graced
- Graham, D. W., Knapp, C. W., Christensen, B. T., McCluskey, S. & Dolfing, J. (2016) Appearance of β -lactam resistance genes in agricultural soils and clinical isolates over the 20th century. *Scientific Reports*, 6 (21550). <https://doi.org/10.1038/srep21550>
- Green, R. E., Taggart, M. A., Senacha, K. R., Raghavan, B., Pain, D. J., Jhala, Y., & Cuthbert, R. (2007). Rate of decline of the oriental white-backed vulture population in India estimated from a survey of diclofenac residues in carcasses of ungulates. *PLOS ONE*, 2(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000686>
- Guillon, A., Noyon, N., Gogot, C., Robert, S., Bruchet, A., & Esperanza, M. (2015). Study on veterinary and human antibiotics in raw and treated water from a French basin. *Water Science & Technology: Water Supply*, 15 (6), 1275-1284. <https://doi.org/10.2166/ws.2015.094>
- Gunnarsson, L., Snape, J. R., Verbruggen, B., Owen, S. F., Kristiansson, E., Margiotta-Casaluci, L., Österlund, T., Hutchinson, K., Leverett, D., Marks, B., & Tyler, C. R. (2019).

- Pharmacology beyond the patient – The environmental risks of human drugs. *Environment International*, 129, 320-332. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.04.075>
- Halling-Sørensen, B., Nors Nielsen, S., Lanzky, P. F., Ingerslev, F., Holten Lützhøft, H. C., & Jørgensen, S. E. (1998). Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment—a review. *Chemosphere*, 36(2), 357–393. [https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(97\)00354-8](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(97)00354-8)
- Halling-Sørensen, B., Sengeløv, G., & Tjørnelund, J. (2002). Toxicity of tetracyclines and tetracycline degradation products to environmentally relevant bacteria, including selected tetracycline-resistant bacteria. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 42(3), 263-71. <https://doi.org/10.1007/s00244-001-0017-2>
- Hamscher, G., Sczesny, S., Höper, H., & Nau, H. (2002). Determination of persistent tetracycline residues in soil fertilized with liquid manure by high-performance liquid chromatography with electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Analytical Chemistry*, 74(7), 1509- 1518. <https://doi.org/10.1021/ac015588m>
- Hannappel, S., Balzer, F., Groeneweg, J., Zühlke, S., & Schulz, D. (2014). Incidence of veterinary drugs in near-surface groundwater below sites with high livestock density in Germany. *Hydrologie und Wasserbewirtschaftung*. 58(4), 208-220. http://dx.doi.org/10.5675/HyWa_2014,4_1
- Hartmann, A., Locatelli, A., Amoureux, L., Depret, G., Jolivet, C., Gueneau, E., & Neuwirth, C. (2012). Occurrence of CTX-M producing *Escherichia coli* in soils, cattle, and farm environment in France (Burgundyregion). *Frontiers in Microbiology*, 3, 1-83. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00083>
- Hartmann, J., van der Aa, M., Wuijts, S., de Roda Husman, A. M., van der Hoek, J. P. (2018). Risk governance of potential emerging risks to drinking water quality: Analysing current practices. *Environmental Science & Policy*, 84, 97–104. <https://doi.org/10.1016/j.envsci.2018.02.015>
- Heberer, T., & Feldmann, D. (2005). Contribution of effluents from hospitals and private households to the total loads of diclofenac and carbamazepine in municipal sewage effluents - Modeling versus measurements. *Journal of Hazardous Materials*, 122(3), 211-218. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2005.03.007>
- Hecker, M., & Giesy, J. P. (2008). Novel trends in endocrine disrupting testing: The H295R steroidogenesis assay for identification of inducers and inhibitors of hormone production. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 390(1), 287-291. <https://doi.org/10.1007/s00216-007-1657-5>
- Hendricks, R., & Pool, E. J. (2012). The effectiveness of sewage treatment processes to remove faecal pathogens and antibiotic residues. *Journal of Environmental Science and Health*, 47(2), 289-297. <https://doi.org/10.1080/10934529.2012.637432>
- Heuer, H., Schmitt, H., & Smalla, K. (2011). Antibiotic resistance gene spread due to manure application on agricultural fields. *Current Opinion in Microbiology*, 14(3), 236–243. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2011.04.009>
- Heikkurinen, P. (2018). Degrowth by means of technology? A treatise for an ethos of releasement. *Journal of Cleaner Production*, 197(2), 1654-1665. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2016.07.070>
- Ho, Y.B., Zakaria, M.P., Latif, P.A., & Saari N. (2014). Determination of veterinary pharmaceuticals residue in soil and biological materials: A review of current analytical methods. *From Sources to Solution*, 181-186. https://doi.org/10.1007/978-981-4560-70-2_34
- Hollender, J., Zimmermann, S. G., Koepke, S., Krauss, M., McArdell, C. S., Ort, C., Singer, H., Gunten, U., & Siegrist, H. (2009). Elimination of organic micropollutants in a municipal wastewater treatment plant upgraded with a full-scale post-ozonation followed by sand

- filtration. *Environmental Science & Technology*, 43(20), 7862-7869. <http://dx.doi.org/10.1021/es9014629>
- Holm, J. V., Rugge, K., Bjerg, P. L., & Christensen, T. H. (1995). Occurrence and distribution of pharmaceutical organic compounds in the ground water down gradient of a landfill (Grinsted, Denmark). *Environmental Science & Technology*, 29(5), 1415–1420. <https://doi.org/10.1021/es00005a039>
- Holmes, D., McEvoy, J., Dixon, J. L., & Payne, S. (2017). A geospatial approach for identifying and exploring potential natural water storage sites. *Water*, 9(8). <http://dx.doi.org/10.3390/w9080585>
- Holtz, S. (2006). *There Is No “Away”*: Pharmaceuticals, personal care products, and endocrine-disrupting substances: Emerging contaminants detected in water. (pp. 1-82). CIELAP.
- Hou, J., Wan, W., Mao, D., Wang, C., Mu, Q., Qin, S., & Luo Y. (2015). Occurrence and distribution of sulfonamides, tetracyclines, quinolones, macrolides, and nitrofurans in livestock manure and amended soils of Northern China. *Environmental Science and Pollution Research*, 22(6), 4545–4554. <https://doi.org/10.1007/s11356-014-3632-y>
- Houtman, C. J., Kroesbergen, J., Lekkerkerker-Teunissen, K., & van der Hoek, J. P. (2014). Human health risk assessment of the mixture of pharmaceuticals in Dutch drinking water and its sources based on frequent monitoring data. *Science of The Total Environment*, 496, 54-62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.07.022>
- Hughes, S. R., Kay, P., & Brown, L. E. (2013). Global synthesis and critical evaluation of pharmaceutical data sets collected from river systems. *Environmental Science & Technology*, 47(2), 661–677. <https://doi.org/10.1021/es3030148>
- Huijbers, P. M., Blaak, H., de Jong, M. C. M., Graat, E. A. M., Vandenbroucke-Grauls, C. M. J. E., & de Roda Husman, A. M. (2015). Role of the environment in the transmission of antimicrobial resistance to humans: A review. *Environmental Science & Technology*, 49(20), 11993-12004. <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b02566>
- ISCTE – Instituto Universitário de Lisboa. (2020). *Norma APA: American Psychological Association* (7.^a edição). https://repositorio.iscte-iul.pt/bitstream/10071/15071/6/Guia%20norma_APA_012021.pdf
- Jaimes-Correa, J. C., Snow, D. D., Bartelt-Hunt, S. L. (2015). Seasonal occurrence of antibiotics and a beta agonist in an agriculturally-intensive watershed. *Environmental Pollution*, 205, 87-96. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2015.05.023>
- Jean-Claude, A., & Amiard-Triquet, C. (2015). Chapter 15 - Ecotoxicological risks of endocrine disruptors. *Aquatic Ecotoxicology*, 355-382. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800949-9.00015-2>
- Jechalke, S., Heuer, H., Siemens, J., Amelung, W., & Smalla, K. (2014). Fate and effects of veterinary antibiotics in soil. *Trends in Microbiology*, 22(9), 536-545. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2014.05.005>
- Jiao, B., & Cheng, C. H. (2010). Disruption actions of bisphenol A and malachite green on growth hormone receptor gene expression and signal transduction in seabream. *Fish Physiology and Biochemistry*, 36(2), 251-261. <https://doi.org/10.1007/s10695-008-9227-0>
- Joel, L. (2019, julho). Antibiotics are flooding earth’s rivers. *Eos Science News*. <https://doi.org/10.1029/2019eo127001>
- Johnning, A., Moore, E. R. B., Svensson-Stadler, L., Shouche, Y. S., Larsson, D. G. J., & Kristiansson, E. (2013). Acquired genetic mechanisms of a multiresistant bacterium isolated from a treatment plant receiving wastewater from antibiotic production. *Applied and Environmental Microbiology*, 79(23), 7256-7263. <http://dx.doi.org/10.1128/AEM.02141-13>

- Johnson, A. C., Jürgens, M. D., Williams, R. J., Kümmerer, K., Kortenkamp, A., & Sumpter, J. P. (2008). Do cytotoxic chemotherapy drugs discharged into rivers pose a risk to the environment and human health? An overview and UK case study. *Journal of Hydrology*, 348(1-2), 167-175. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhydrol.2007.09.054>
- Jones-Lepp, T. L., & Stevens, R. (2007). Pharmaceuticals and personal care products in biosolids/sewage sludge: The interface between analytical chemistry and regulation. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 387(4), 1173–1183. <https://doi.org/10.1007/s00216-006-0942-z>
- Jonsson, M., Ershammar, E., Fick, J., Brodin, T., & Klaminder, J. (2015). Effects of an antihistamine on carbon and nutrient recycling in streams. *Science of The Total Environment*, 538, 240-245. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.08.061>
- Joss, A., Keller, E., Alder, A. C., Göbel, A., McArdell, C. S., Ternes, T., & Siegrist, H. (2005) Removal of pharmaceuticals and fragrances in biological wastewater treatment, *Water Research*, 39(14), 3139-3152. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2005.05.031>
- Jurado, A., Vázquez-Suñé, E., Carrera, J., López de Alda, M., Pujades, E., & Barceló, D. (2012). Emerging organic contaminants in groundwater in Spain: A review of sources, recent occurrence and fate in a European context. *Science of The Total Environment*, 440, 82-94. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.08.029>
- Kabir, E. R., Rahman, M. S., & Rahman, I. (2015). A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 40(1), 241-258. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2015.06.009>
- Karkman, A., Pärnänen, K., & Larsson, D. (2019). Fecal pollution can explain antibiotic resistance gene abundances in anthropogenically impacted environments. *Nature Communications*, 10(1). <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-018-07992-3>
- Karthikeyan, K.G., & Meyer, M.T. (2006). Occurrence of antibiotics in wastewater treatment facilities in Wisconsin, USA. *Science of The Total Environment*, 361(1-3), 196– 207. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2005.06.030>
- Katipoglu-Yazan, T., Merlin, C., Pons, M.-N., Ubay-Cokgor, E., & Orhon, D. (2015). Chronic impact of tetracycline on nitrification kinetics and the activity of enriched nitrifying microbial culture. *Water Research*, 72, 227-238. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2014.12.041>
- Kay, P., Blackwell, P. A., & Boxall, A. B. A. (2004) Fate of veterinary antibiotics in a macroporous tile drained clay soil. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 23(5), 1136-1144. <https://doi.org/10.1897/03-374>
- Khan, A. H., Aziz, H. A., Khan, N. A., Hasan, M. A., Ahmed, S., Farooqi, I. H., Dhingra, A., Vambol, V., Changani, F., Yousefi, M., Islam, S., Mozaffari, N., & Mahtab, M. S. (2021). Impact, disease outbreak and the eco-hazards associated with pharmaceutical residues: A critical review. *International Journal of Environmental Science and Technology*. <https://doi.org/10.1007/s13762-021-03158-9>
- Khetan, S. K., & Collins, T. J. (2007). Human pharmaceuticals in the aquatic environment: A challenge to green chemistry. *Chemical Reviews*, 107(6), 2319-2364. <http://dx.doi.org/10.1021/cr020441w>
- Kidd, K. A., Blanchfield, P. J., Mills, K. H., Palace, V. P., Evans, R. E., Lazorchak, J. M., & Flick, R. W. (2007). Collapse of a fish population after exposure to a synthetic estrogen. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(21), 8897-8901. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0609568104>
- Kim, T. K. (2015) T test as a parametric statistic. *Korean Journal of Anesthesiology*, 68(6), 540-546. <https://doi.org/10.4097/kjae.2015.68.6.540>
- Klaminder, J., Brodin, T., Sundelin, A., Anderson, N. J., Fahlman, J., Jonsson, M., & Fick, J. (2015). Long-term persistence of an anxiolytic drug (oxazepam) in a large freshwater lake.

- Environmental Science & Technology*, 49 (17), 10406-10412. <http://dx.doi.org/10.1021/acs.est.5b01968>
- Knapp, C. W., Dolfing, J., Ehlert, P. A. I., & Graham, D. W. (2010). Evidence of increasing antibiotic resistance gene abundances in archived soils since 1940. *Environmental Science & Technology*, 44 (2), 580-587. <https://doi.org/10.1021/es901221x>
- Knowledge and Need Assessment on Pharmaceutical Product in Environmental [KNAPPE]. (2008, outubro). *Knowledge and need assessment on pharmaceutical products in environmental waters*. https://cordis.europa.eu/docs/results/36/36864/124584761-6_en.pdf
- Kortenkamp, A., Backhaus, T. & Faust M. (2009, dezembro). *State of the art report on mixture toxicity*. https://ec.europa.eu/environment/chemicals/effects/pdf/report_mixture_toxicity.pdf
- Kortenkamp, A., Martin, O., Faust, M., Evans, R., McKinlay, R., Orton, F., & Rosivatz, E. (2012, janeiro). *State of the art assessment of endocrine disrupters*. https://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/annex1_summary_state_of_science.pdf
- Kostich, M. S., Batt, A. L., & Lazorchak, J. M. (2014). Concentrations of prioritized pharmaceuticals in effluents from 50 large wastewater treatment plants in the US and implications for risk estimation. *Environmental Pollution*, 184, 354-359. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2013.09.013>
- Kotchen, M., Kallaos, J., Wheeler, K., Wong, C., & Zahller, M. (2009). Pharmaceuticals in wastewater: Behavior, preferences, and willingness to pay for a disposal program. *Journal of Environmental Management*, 90(3), 1476-1482. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2008.10.002>
- Kozisek, F., Pomykacova, I., Jeligova, H., Cadek, V., & Svobodova, V. (2013). Survey of human medicinal products in drinking water in the Czech Republic. *Journal of Water & Health*, 11(1), 84-97. <https://doi.org/10.2166/wh.2013.056>
- Kristiansson, E., Fick, J., Janzon, A., Grabic, R., Rutgersson, C., Weijdegård, B., Söderström, H., & Larsson, J. D. G. (2011). Pyrosequencing of antibiotic-contaminated river sediments reveals high levels of resistance and gene transfer elements. *PLOS ONE*, 6(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017038>
- Kumar, K., Gupta, S. C., Baidoo, S. K., Chander, Y., & Rosen, C. J. (2005). Antibiotic uptake by plants from soil fertilized with animal manure. *Journal of Environmental Quality*, 34(6), 2082-2085. <https://doi.org/10.2134/jeq2005.0026>
- Kümmerer, K. (2008). *Pharmaceuticals in the environment: Sources, fate, effects and risks*. <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-540-74664-5>
- Kümmerer, K. (2009). The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use – present knowledge and future challenges. *Journal of Environmental Management*, 90 (8), 2354-2366. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2009.01.023>
- Kümmerer, K. (2010). Pharmaceuticals in the environment. *Annual Review of Environment and Resources*, 35, 57-75. <https://doi.org/10.1146/annurev-environ-052809-161223>
- Küster, A., & Adler, N. (2014). Pharmaceuticals in the environment: Scientific evidence of risks and its regulation. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 369(1656). <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2013.0587>
- Lacorte, S., Luís, S., Gómez-Canela, C., Sala-Comorera, T., Courtier, A., Roig, B., Oliveira-Brett, A. M., Joannis-Cassan, C., Aragonés, J. I., Poggio, L., Noguer, T., Lima, L., Barata, C., & Calas-Blanchard, C. (2018). Pharmaceuticals released from senior residences: Occurrence and risk evaluation. *Environmental Science and Pollution Research*, 25, 6095-6106. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-9755-1>

- Lagesson, A., Fahlman, J., Brodin, T., Fick, J., Jonsson, M., Byström, P., & Klaminder, J. (2016). Bioaccumulation of five pharmaceuticals at multiple trophic levels in an aquatic food web - Insights from a field experiment. *Science of The Total Environment*, 568, 208-215. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.05.206>
- LaPara, T., Burch, T., Mcnamara, P. Tan, D. Yan, M., & Eichmiller, J. (2011). Tertiary-treated municipal wastewater is a significant point source of antibiotic resistance genes into Duluth–Superior Harbor. *Environmental Science & Technology*, 45(22), 9543–9549. <https://doi.org/10.1021/es202775r>
- Lapworth, D. J., Baran, N., Stuart, M. E., & Ward, R. S. (2012) Emerging organic contaminants in groundwater: A review of sources, fate and occurrence. *Environmental Pollution* 163, 287-303. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2011.12.034>
- Larsson, D. G. J., Andremont, A., Bengtsson-Palme, J., Brandt, K. K., Husman, A. M. R., Fagerstedt, P., Fick, J., Flach, C., Gaze, W. H., Kuroda, M., Kvint, K., Laxminarayan, R., Manaia, C. M., Nielsen, K. M., Plant, L., Ploy, M., Segovia, C., Simonet, P., Smalla, K., ... Wernersson, A. (2018). Critical knowledge gaps and research needs related to the environmental dimensions of antibiotic resistance. *Environment International*, 117, 132-138. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2018.04.041>
- Larsson, D. G. J. (2014). Pollution from drug manufacturing: Review and perspectives. *Philosophical Transactions of the Royal Society B, Biological sciences*, 69(1656). <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2013.0571>
- Larsson, J. D. G., de Pedro, C., & Paxeus, N. (2007). Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals”, *Journal of Hazardous Materials*, 148 (3), 751-755. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2007.07.008>
- Le Pen, C., Lemasson, H., & Roullière-Lelidec, C. (2007, abril). *La consommation médicamenteuse dans 5 pays européens: une réévaluation*. <https://www.leem.org/sites/default/files/914.pdf>
- Li, Y., Zhang, L., Ding, J., & Liu, X. (2020). Prioritization of pharmaceuticals in water environment in China based on environmental criteria and risk analysis of top-priority pharmaceuticals. *Journal of Environmental Management*, 253. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2019.109732>
- Liebig, M., Fernandez, A. A., Blübaum-Gronau, E., Boxall, A., Brinke, M., Carbonell, G., Egeler, P., Fenner, K., Fernandez, C., Fink, G., Garric, J., Halling-Sørensen, B., Knacker, T., Krogh, K. A., Küster, A., Löffler, D., Cots, M. A. P., Pope, L., Prasse, C.,... Duis, K. (2010). Environmental risk assessment of ivermectin: A case study. *Integrated Environmental Assessment and Management*, 6 (S1), 567-587. <http://dx.doi.org/10.1002/ieam.96>
- Lima, M. L., Branco, C., 2018. Recycling for my neighbourhood? Using place identity and social norms to promote pro-environmental behaviour. *PsyEcology*, 9 (1), 1–32. <https://doi.org/10.1080/21711976.2017.1412574>
- Lima, M. L., Luís, S., Poggio, L., Aragonés, J. I., Courtier, A., Roig, B., & Calas-Blanchard, C. (2020). The importance of household pharmaceutical products disposal and its risk management: Example from Southwestern Europe. *Waste Management*, 104, 139–147. <https://doi.org/10.1016/j.wasman.2020.01.008>
- Lissemore, L., Hao, C., Yang, P., Sibley, P. K., Mabury, S., & Solomon, K. R. (2006). An exposure assessment for selected pharmaceuticals within a watershed in Southern Ontario. *Chemosphere*, 64(5), 717-729. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2005.11.015>
- Liu, J., Lu, G., Ding, J., Zhang, Z., & Wang, Y. (2014). Tissue distribution, bioconcentration, metabolism, and effects of erythromycin in crucian carp (*Carassius auratus*). *Science of The Total Environment*, 490, 914-920. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.05.055>

- Löffler, D., Römbke, J., Meller, M., & Ternes, T.A. (2005). Environmental fate of pharmaceuticals in water/sediment systems. *Environmental Science & Technology*, 39(14), 5209–5218. <http://dx.doi.org/10.1021/es0484146>
- Loos, R., Locoro, G., Comero, S., Contini, S., Schwesig, D., Werres, F., Balsaa, P., Gans, O., Weiss, S., Blaha, L., Bolchi, M., & Gawlik, B. M. (2010). Pan-European survey on the occurrence of selected polar organic persistent pollutants in ground water. *Water Research*, 44(14), 4115–4126. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2010.05.032>
- López-Serna, R., Jurado, A., Vázquez-Suñé, E., Carrera, J., Petrović, M., & Barceló, D. (2013). Occurrence of 95 pharmaceuticals and transformation products in urban groundwaters underlying the metropolis of Barcelona, Spain. *Environmental Pollution*, 174, 305-315. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2012.11.022>
- Luís, S., Lima, M. L., Poggio, L., Aragonéz, J. I., Courtier, A., Roig, B., & Calas-Blanchard, C. (2020). Lay people and experts' risk perception of pharmaceuticals in the environment in Southwestern Europe. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 117. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2020.104783>
- Luís, S., & Lima, M. L. (2016). *Survey on risk perception of pharmaceuticals in the environment to the population. Report of Innovec'EAU SUDOE Project SOE1/P1/F017*. Lisboa: CIS-IUL.
- Lynch, N., & Berry, D. (2007). Differences in perceived risks and benefits of herbal, over-the-counter conventional, and prescribed conventional, medicines, and the implications of this for the safe and effective use of herbal products. *Complementary Therapies in Medicine*, 15(2), 84–91. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2006.06.007>
- Malchi, T., Maor, Y., Tadmor, G., Shenker, M., & Chefetz, B. (2014). Irrigation of Root Vegetables with Treated Wastewater: Evaluating Uptake of Pharmaceuticals and the Associated Human Health Risks. *Environmental Science & Technology*, 48(16), 9325-9333. <https://doi.org/10.1021/es5017894>
- Marathe, N. P., Regina, V. R., Walujkar, S. A., Charan, S. S., Moore, E. R. B., Larsson, J., & Shouche, Y. (2013). A treatment plant receiving waste water from multiple bulk drug manufacturers is a reservoir for highly multi-drug resistant integron-bearing bacteria. *PLOS ONE*, 8(10). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0077310>
- Marengo, J. R., Kok, R. A., O'Brien, K., Velagaleti, R. R., & Stamm, J. M. (1997). Aerobic degradation of (14C) sarafloxacin hydrochloride in soil. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 16(3), 462–471. <https://doi.org/10.1002/etc.5620160311>
- Markon, M.-P. L., Crowe, J., & Lemyre, L. (2013). Examining uncertainties in government risk communication: Citizens' expectations. *Health, Risk & Society*, 15(4), 313-332. <https://doi.org/10.1080/13698575.2013.796344>
- Marti, E., Jofre, J., & Balcazar, J. L. (2013). Prevalence of antibiotic resistance genes and bacterial community composition in a river influenced by a wastewater treatment plant. *PLOS ONE*, 8(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078906>
- Marti, E., Variatza, E., & Balcazar, J. L. (2014). The role of aquatic ecosystems as reservoirs of antibiotic resistance. *Trends in Microbiology*, 22(1), 36-42. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2013.11.001>
- Martin, M. J., Thottathil, S. E., & Newman, T. B. (2015). Antibiotics overuse in animal agriculture: A call to action for health care providers. *American journal of public health*, 105(12), 2409- 2410. <http://dx.doi.org/10.2105/AJPH.2015.302870>
- Martínez-Carballo, E., González-Barreiro, C., Scharf, S., & Gans, O. (2007). Environmental monitoring study of selected veterinary antibiotics in animal manure and soils in Austria. *Environmental Pollution*, 148(2), 570–579. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2006.11.035>

- Martins, M. E. G. (2006, abril). *Introdução à Inferência Estatística*. <http://homepage.ufp.pt/cmanso/ALEA/introInfEstat.pdf>
- Massé, D. I., Saady, N. M. C., & Gilbert, Y. (2014). Potential of biological processes to eliminate antibiotics in livestock manure: An overview. *Animals* 4(2), 146–163. <https://doi.org/10.3390/ani4020146>
- Maurício, R., Diniz, M., Petrovic, M., Amaral, L., Peres, I., Barceló, D., & Santana, F. (2006). A Characterization of Selected Endocrine Disruptor Compounds in a Portuguese Wastewater Treatment Plant. *Environmental Monitoring and Assessment*, 118 (1-3), 75–87. <https://doi.org/10.1007/s10661-006-0986-8>
- Mayntz, R., Holm, K., & Hübner, P. (1993). *Introducción a los métodos de la sociología empírica*. http://www.trabajosocial.unlp.edu.ar/uploads/docs/mayntz__holm_y_hubner__introduccion_a__los_metodos_de_la_sociologia_empirica_.pdf
- McEneff, G., Barron, L., Kelleher, B., Paull, B., & Quinn, B. (2014). A year-long study on the spatial occurrence and relative distribution of pharmaceuticals in sewage effluent, receiving marine waters and marine bivalves. *Science of The Total Environment*, Vol. 476-477, pp. 317-326. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.12.123>
- Melvin, S. D., & Leusch, F. D. L. (2016). Removal of trace organic contaminants from domestic wastewater: A meta-analysis comparison of sewage treatment technologies. *Environment International*, Vol. 92-93, pp. 183-188. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.03.031>
- Metz, F., & Ingold, K. (2014). Sustainable wastewater management: Is it possible to regulate micropollution in the future by learning from the past? A policy analysis. *Sustainability*, 6(4), 1992-2012. <http://dx.doi.org/10.3390/su6041992>
- Michael, I., Rizzo, L., McArdell, C. S., Manaia, C.M., Merlin, C., Schwartz, T., Dagot, C., Fatta-Kassinos, D. (2013). Urban wastewater treatment plants as hotspots for the release of antibiotics in the environment: A review. *Water Research*, 47(3), 957-995. <http://dx.doi.org/10.1016/j.watres.2012.11.027>
- Miller, T. H., Bury, N. R., Owen, S. F., MacRae, J. I., & Barron, L. P. (2018). A review of the pharmaceutical exposome in aquatic fauna. *Environmental Pollution*, 239, 129-146. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2018.04.012>
- Möder, M., Braun, P., Lange, F., Schrader, S., & Lorenz, W. (2007). Determination of endocrine disrupting compounds and acidic drugs in water by coupling of derivatization, gas chromatograph and negative chemical ionization mass spectrometry. *Clean Soil Air Water*, 35(5), 444-451. <https://doi.org/10.1002/clen.200720001>
- Mompelat, S., Le Bot, B., & Thomas, O. (2009). Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water. *Environment International*, 35(5), 803-814. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2008.10.008>
- Monteiro, S. C., & Boxall, A. B. A. (2010). Occurrence and fate of human pharmaceuticals in the environment. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 202, 53-154. http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4419-1157-5_2
- Moore, S. C., Matthews, C. E., Shu, X. O., Yu, K., Gail, M. H., Xu, X., Ji, B., Chow, W., Cai, Q., Li, H., Yang, G., Ruggieri, D., Boyd-Morin, J., Rothman, N., Hoover, R. N., Gao, Y., Zheng, W., & Ziegler, R. G. (2016). Endogenous estrogens, estrogen metabolites, and breast cancer risk in postmenopausal chinese women. *Journal of the National Cancer Institute*, 108(10). <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djw103>
- Morales, M. del C., Harris, L., Öberg, G. (2014). Citizenshit: the right to flush and the urban sanitation imaginary. *Environment and Planning A: Economy and Space*, 46(12), 2816-2833. <https://doi.org/10.1068/a130331p>

- Morris, D., Harris, S., Morris, C., Commins, E., & Cormican, M. (2015, novembro). Hospital effluent: Impact on the microbial environment and risk to human health. <https://www.epa.ie/publications/research/environment--health/EPA-162-final-web.pdf>
- Muñoz, I., Gómez-Ramos, M. J., Agüera, A., Fernández-Alba, A.R., García-Reyes, J. F., & Molina-Díaz, A. (2009). Chemical evaluation of contaminants in wastewater effluents and the environmental risk of reusing effluents in agriculture. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 28(6), 676-694. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2009.03.007>
- Nakata, H., Kannan, K., Jones, P. D., & Giesy, J. P. (2005). Determination of fluoroquinolone antibiotics in wastewater effluents by liquid chromatography–mass spectrometry and fluorescence detection. *Chemosphere*, 58(6), 759–766. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2004.08.097>
- Nash, J. P., Kime, D. E., Van der Ven, L. T., Wester, P. W., Brion, F., Maack, G., Stahlschmidt-Allner, P., & Tyler, C. R. (2004). Long-term exposure to environmental concentrations of the pharmaceutical ethynylestradiol causes reproductive failure in fish., *Environmental Health Perspectives*, 112(17), 1725-1733. <https://doi.org/10.1289/ehp.7209>
- Nassiri Koopaei, N., & Abdollahi, M. (2017). Health risks associated with the pharmaceuticals in wastewater. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 25(9). <https://doi.org/10.1186/s40199-017-0176-y>
- Nelles, J. L., Hu, W., & Prins, G. S. (2011). Estrogen action and prostate cancer. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 6(3), 437-451. <http://dx.doi.org/10.1586/eem.11.20>
- No Pills in Water. (2015, junho). *Interreg IV B NWE project partnership 2012 – 2015: NoPILLS report*. http://www.no-pills.eu/conference/BS_NoPills_Final%20Report_summary_EN.pdf
- NOAH. (2021, maio). *Industry facts and figures*. <https://www.noah.co.uk/about/industry-facts-and-figures/>
- Novo, A., & Manaia, C. M. (2010). Factors influencing antibiotic resistance burden in municipal wastewater treatment plants. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 87(3), 1157–1166. <https://doi.org/10.1007/s00253-010-2583-6>
- Oaks, J. L., Gilbert, M., Virani, M. Z., Watson, R. T., Meteyer, C. U., Rideout, B. A., Shivaprasad, H. L., Ahmed, S., Chaudhry M. J. I., Arshad, M., Mahmood, S., Ali, A., & Khan, A. A. (2004). Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature*, 427(6975), 630-633. <http://dx.doi.org/10.1038/nature02317>
- OECD (2019, novembro). *Pharmaceutical Residues in Freshwater: Hazards and Policy Responses*. <https://doi.org/10.1787/c936f42d-en>
- Organisation for Economic Co-operation and Development/Food and Agriculture Organization [OECD/FAO]. (2018). OECD-FAO Agricultural Outlook 2018-2027, *OECD Publishing*. https://dx.doi.org/10.1787/agr_outlook-2018-en
- Oldenkamp, R., Huijbregts, M. A. J., Hollander, A., Vesporten, A., Goossens, H., & Rajas, M. J. (2013) Spatially explicit prioritisation of human antibiotics and antineoplastics in Europe. *Environment International*, 51, 13-26. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2012.09.010>
- Oldenkamp, R., Huijbregts, M. A. J., Hollander, A., & Ragas, A.M. J. (2014b). Environmental impact assessment of pharmaceutical prescriptions: Does location matter?. *Chemosphere*, 115, 88-94. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.01.012>
- Olujimi, O. O., Fatoki, O. S., Odendaal, J. P., & Okonkwo, J. O. (2010). Endocrine disrupting chemicals (phenol and phtalates) in the South African environment: A need for more monitoring. *Water SA*, 36(5), 671-682. <https://doi.org/10.4314/wsa.v36i5.62001>
- O'Neill, J. (2014, dezembro). *Antimicrobial resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations*. <https://wellcomecollection.org/works/rdpck35v>
- Oosterhuis, M., Sacher, F., & Ter Laak, T. L. (2013). Prediction of concentration levels of metformin and other high consumption pharmaceuticals in wastewater and regional surface

- water based on sales data. *Science of The Total Environment*, 442, 380 – 388. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.10.046>
- Osorio, V., Larrañaga, A., Aceña, J., Pérez, S., & Barceló, D. (2016). Concentration and risk of pharmaceuticals in freshwater systems are related to the population density and the livestock units in Iberian Rivers. *Science of The Total Environment*, 540, 267–277. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.06.143>
- Pal, A., Gin, K. Y., Lin, A. Y., Reinhard, M. (2010). Impacts of emerging organic contaminants on freshwater resources: Review of recent occurrences, sources, fate and effects. *Science of The Total Environment*, 408(24), 6062-6069. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2010.09.026>
- Palma, P., Fialho, S., Lima, A., Novais, M. H., Costa, M. J., Montemurro, N., Pérez, S., & Alda, M. L. (2020). Pharmaceuticals in a Mediterranean Basin: The influence of temporal and hydrological patterns in environmental risk assessment. *Science of the Total Environment*, 709. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.136205>
- Paltiel, O., Fedorova, G., Tadmor, G., Kleinstern, G., Maor, Y., & Chefetz, B. (2016). Human exposure to wastewater-derived pharmaceuticals in Fresh produce: A randomised control trial focusing on carbamazepine. *Environmental Science & Technology*, 50(8) 4476-4482. <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b06256>
- Pan, X., Qiang, Z., Ben, W., & Chen, M. (2011). Residual veterinary antibiotics in swine manure from concentrated animal feeding operations in Shandong Province, China. *Chemosphere*, 84(5), 695–700. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2011.03.022>
- Peña, I. O., Zavala, M. Á. L., & Ruelas, H. C. (2021). 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*, 18(5). <https://doi.org/10.3390/ijerph18052532>
- Pereira, A. M., Silva, L. J., Meisel, L. M., Lino, C. M., & Pena, A. (2015). Environmental impact of pharmaceuticals from Portuguese Wastewaters: geographical and seasonal occurrence, removal and risk assessment. *Environmental Research*, 136, 108–119. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.09.041>
- Pereira, A. M., Silva, L. J., Lino, C. M., Meisel, L. M., & Pena, A. (2016). Assessing environmental risk of pharmaceuticals in Portugal: An approach for the selection of the Portuguese monitoring stations in line with Directive 2013/39/EU. *Chemosphere*, 144, 2507-2515. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.10.100>
- Petrie, B., Barden, R., & Kasprzyk-Hordern, B. (2015). A review on emerging contaminants in wastewaters and the environment: Current knowledge, understudied areas and recommendations for future monitoring”, *Water Research*, 72, 3-27. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2014.08.053>
- Pinckney, J. L., Hagenbuch, I. M., Long, R. A., & Lovell, C. R. (2013). Sublethal effects of the antibiotic tylosin on estuarine benthic microalgal communities. *Marine Pollution Bulletin*, 68(1-2), 8-12. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2013.01.006>
- Plate, P. (1991). Bodenlose Folgen? *Antibiotika in Gülle and Boden*, 27, 15–17.
- Puckowski, A., Mioduszevska, K., Łukaszewicz, P., Borecka, M., Caban, M., Maszkowska, J., & Stepnowski, P. (2016). Bioaccumulation and analytics of pharmaceutical residues in the environment: A review. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 127, 232-255. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2016.02.049>
- Quesada, H. B., Baptista, A. T. A., Cusioli, L. F., Seibert, D., Bezerra, C. O., & Bergamasco, R. (2019). Surface water pollution by pharmaceuticals and an alternative of removal by low-cost adsorbents: A review. *Chemosphere*, 222, 766–780. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.02.009>

- Rabølle, M., Spliid, N. H. (2000). Sorption and mobility of metronidazole, olaquinox, oxytetracycline and tylosin in soil. *Chemosphere*, 40, 715–722. [https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(99\)00442-7](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(99)00442-7)
- Rang H. P., Dale, M.M., & Ritter, J. M. (1999). *Pharmacology*. (4ª edição, pp. 1-830). Churchill Livingstone.
- Reis, E. (2008). *Estatística descritiva*. (7ª edição, pp. 1- 248). Edições Sílabo.
- Reis-Santos, P., Pais, M., Duarte, B., Caçador, I., Freitas, A., Vila Pouca, A. S., Barbosa, J., Leston, S., Rosa, J., Ramos, F., Cabral, H. N., Gillanders, B. M., & Fonseca, V. F. (2018). Screening of human and veterinary pharmaceuticals in estuarine waters: A baseline assessment for the Tejo estuary. *Marine Pollution Bulletin*, 135, 1079-1084. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2018.08.036>
- Rico, A., Satapornvanit, K., Haque, M. M., Min, J., Nguyen, P. T., Telfer, T. C., van den Brink, P. J. (2012). Use of chemicals and biological products in Asian aquaculture and their potential environmental risks: A critical review. *Reviews in Aquaculture*, 4(2), 75-93. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1753-5131.2012.01062.x>
- Rosenberg-Goldstein, R. E., Micallef, S. A., Gibbs, S. G., Davis, J. A., He, X., George, A., Kleinfelter, L. M., Schreiber, N. A., Mukherjee, S., Sapkota, A., Joseph, S. W., & Sapkota, AR. (2012). Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) Detected at Four U.S. Wastewater Treatment Plants. *Environmental Health Perspectives*, 120(11), 1551-1558. <https://doi.org/10.1289/ehp.1205436>
- Saad, W., Slika, W., Mawla, Z., & Saad, G. (2017). Drug product immobilization in recycled polyethylene/polypropylene reclaimed from municipal solid waste: Experimental and numerical assessment. *Environmental Technology*, 38(23), 3064-3073. <http://dx.doi.org/10.1080/09593330.2017.1288271>
- Sabban, C., & Courtois, J. (2007, dezembro). *Comparaisons européennes sur huit classes de médicaments*. <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/2007-comparaisons-europeennes-huit-classes-medicaments>
- Sacher, F., Ehmann, M., Gabriel, S., Graf, C., & Brauch, H. J. (2008). Pharmaceuticals in the river Rhine—results of a one-decade monitoring programme. *Journal of Environmental Monitoring*, 10(5), 664-670. <https://doi.org/10.1039/B800701b>
- Strategic Approach to International Chemicals Management [SAICM]. (2015, julho). *Nomination for new emerging policy issue: environmentally persistent pharmaceutical pollutants*. <http://www.saicm.org/Portals/12/documents/meetings/ICCM4/doc/K1502367%20SAICM-ICCM4-7-e.pdf>
- Schriks, M., Heringa, M. B., van der Kooi, M. M. E., de Voogt, P., & van Wezel, A. P. (2010) Toxicological relevance of emerging contaminants for drinking water quality. *Water Research*, 44(2), 461-476. <https://doi.org/10.1016/J.WATRES.2009.08.023>
- Schwartz, T., Kohnen, W., Jansen, B., & Obst, U. (2003). Detection of antibiotic-resistant bacteria and their resistance genes in wastewater, surface water and drinking water biofilms. *FEMS Microbiology Ecology*, 43(3), 325-335. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.2003.tb01073.x>
- Schwarzenbach, R.P., Escher, B. I., Fenner, K., Hofstetter, T. B., Johnson, C.A., von Gunten, U., & Wehrli, B. (2006) The challenge of micropollutants in aquatic systems. *Science*, 313(5790), 1072–1077. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1127291>
- Segner, H. (2005). Developmental, reproductive, and demographic alterations in aquatic wildlife: Establishing causality between exposure to endocrine-active compounds (EACs) and effects. *Acta Hydrochimica et Hydrobiologica*, 33(1), 17-26. <https://doi.org/10.1002/ahch.200400550>

- Segura, P., François, M., Gagnon, C., & Sauvé, S. (2009). Review of the occurrence of anti-infectives in contaminated wastewaters and natural and drinking waters. *Environmental Health Perspectives*, 117(5), 675–684. <https://doi.org/10.1289/ehp.11776>
- Shin, J. H., Moon, H. J., Kang, I. H., Kim, T. S., Lee, S. J., Ahn, J. Y., Bae, H., Jeung, E. B., Han, S. Y. (2007). OECD validation of the rodent Hershberger assay using three reference chemicals 17 alpha-methyltestosterone, procymidone and p,p'-DDE. *Archives of Toxicology*, 81(5), 309-318. <https://doi.org/10.1007/s00204-006-0174-1>
- Silva, L. J. G., Pereira, A. M. P. T., Rodrigues, H., Meisel, L. M., Lino, C. M., & Pena, A. (2017). SSRIs antidepressants in marine mussels from Atlantic coastal areas and human risk assessment. *Science of The Total Environment*, Vol. 603-604, pp. 118-125. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.06.076>
- Serviço Nacional de Saúde [SNS]. (2018). *Retrato da Saúde: 2018*. https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2018/04/RETRATO-DA-SAUDE_2018_compressed.pdf
- Snyder, S. (2008, outubro). *Toxicological Relevance of EDCs and Pharmaceuticals in Drinking Water*. <https://www.waterrf.org/research/projects/toxicological-relevance-edcs-and-pharmaceuticals-drinking-water>
- Söffker, M., & Tyler, C. R. (2012). Endocrine disrupting chemicals and sexual behaviors in fish – a critical review on effects and possible consequences. *Critical Reviews in Toxicology*, 42(8), 653-668. <https://doi.org/10.3109/10408444.2012.692114>
- Stuart, M., Lapworth, D., Crane, E., Hart, A. (2012). Review of risk from potential emerging contaminants in UK groundwater. *Science of The Total Environment*, 416, 1–21. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.11.072>
- Sumpter, J. P. (2005). Endocrine disruptor in the aquatic environment: An Overview. *Acta Hydrochimica et Hydrobiologica*, 33(1) 9-16. <https://doi.org/10.1002/aheh.200400555>
- Swan, G., Naidoo, V., Cuthbert, R., Green, R. E., Pain, D. J., Swarup, D., Prakash, V., Taggart, M., Bekker, L., Das, D., Diekmann, J., Diekmann, M., Killian, E., Meharg, A., Patra, R. C., Saini, M., & Wolter, K. (2006). Removing the threat of diclofenac to critically endangered Asian vultures. *Plos Biology*, 4(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0040066>
- Sweeney, M. F., Hasan, N., Soto, A. M., & Sonnenschein, C. (2015). Environmental endocrine disruptors: Effects on the human male reproductive system. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 16(4), 341-357. <https://doi.org/10.1007/s11154-016-9337-4>
- Szczepanowski, R., Linke, B., Krahn, I., Gartemann, K. H., Gützkow, T., Eichler, W., Pühler, A., Schlüter, A. (2009). Detection of 140 clinically relevant antibiotic-resistance genes in the plasmid metagenome of wastewater treatment plant bacteria showing reduced susceptibility to selected antibiotics. *Microbiology*, 155(7), 2306–2319. <https://doi.org/10.1099/mic.0.028233-0>
- Tabak, H.H., & Bunch, R.L. (1970). Steroid hormones as water pollutants part 1 metabolism of natural and synthetic ovulation inhibiting hormones by microorganisms of activated sludge and primary settled sewage. *Developments in Industrial Microbiology*, 11, 367–376.
- Taherdoost, H. (2016). Sampling methods in research methodology; How to choose a sampling technique for research. *Social Science Research Network*, 5(2), 18-27. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3205035>
- ter Laak, T.L., Gebbink, W.A., & Tolls, J., (2006). Estimation of soil sorption coefficients of veterinary pharmaceuticals from soil properties. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 25(4), 933–941. <https://doi.org/10.1897/05-229R.1>
- Ternes, T., Joss, A., & Oehlmann, J. (2015). Occurrence, fate, removal and assessment of emerging contaminants in water in the water cycle (from wastewater to drinking water). *Water Research*, 72, 1–2. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2015.02.055>

- Thiele-Bruhn, S. (2003). Pharmaceutical antibiotic compounds in soils – A review. *Journal of Plant Nutrition and Soil Science*, 166(2), 145–167. <https://doi.org/10.1002/jpln.200390023>
- Thomas, K. V., & Langford, C. (2008, abril). *Pharmaceuticals in the environment: The relevance of different point sources*. www.dbu.de/550artikel27307_135.html
- Togola A, Bristeau S, & Amalric L. (2011, maio). *One year monitoring of pharmaceuticals in aquatic systems: acquisition of data concerning fate and behaviour in surface waters*. <https://hal-brgm.archives-ouvertes.fr/hal-00578159>
- Tolls, J. (2001). Sorption of veterinary pharmaceuticals in soils: A review. *Environmental Science & Technology*, 35(17), 3397–3406. <https://doi.org/10.1021/es0003021>
- Tong, A. Y. C., Peake, B. M., & Braund, R. (2011). Disposal practices for unused medications around the world. *Environment International*, 37(1), 292-298. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2010.10.002>
- Touraud, E., Roig, B., Sumpter, J. P., & Coetsier, C. (2011). Drug residues and endocrine disruptors in drinking water: Risk for humans?. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 214(6), 437-441. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2011.06.003>
- Tran, N. H., Reinhard, M., & Gin, K. Y. (2018). Occurrence and fate of emerging contaminants in municipal wastewater treatment plants from different geographical regions-a review. *Water Research*, 133, 182-207. <http://dx.doi.org/10.1016/j.watres.2017.12.029>
- Trasande, L., Zoeller, R. T., Hass, U., Kortenkamp, A., Grandjean, P., Myers, J. P., DiGangi, J., Bellanger, M., Hauser, R., Legler, J., Skakkebaek, N. E., & Heindel, J. J. (2015). Estimating burden and disease costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(4), 1245-1255. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4324>
- Trautwein, C., Berset, J. D., Wolschke, H., & Kümmerer, K. (2014). Occurrence of the antidiabetic drug Metformin and its ultimate transformation product Guanylurea in several compartments of the aquatic cycle. *Environment International*, 70, 203–212. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.05.008>
- UK Water Industry Research. (2014, agosto). *Risk based prioritisation of pharmaceuticals*. <https://ukwir.org/eng/reports/14-WW-17-16/115396/Risk-Based-Prioritisation-of-Pharmaceuticals>
- Van Boeckel, T. P., Brower, C., Gilbert, M., Grenfell, B. T., Levin, S. A., Robinson, T. P., Teillant, A., & Laxminarayan, R. (2015). Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(18), 5649-5654. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1503141112>
- Van Boeckel, T. P. (2017, novembro), *A global plan to cut antimicrobial use in animals*. <https://cddep.org/blog/posts/global-plan-cut-antimicrobial-use-animals/>
- Van Doorslaer, X., Dewulf, J., Van Langenhove, H., & Demeestere, K. (2014). Fluoroquinolone antibiotics: An emerging class of environmental micropollutants. *Science of The Total Environment*, Vol. 500–501, pp. 250–269. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.08.075>
- Vandenberg, L. N., Colborn, T., Hayes, T. B., Heindel, J. J., Jacobs, D. R. Jr, Lee, D. H., Shioda, T., Soto, A. M., vom Saal, F. S., Welshons, W. V., Zoeller, R. T., & Myers, J. P. (2012). Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocrine Reviews*, 33(3), 378-455. <https://doi.org/10.1210/er.2011-1050>
- Vatovec, C., Van Wagoner, E., & Evans, C. (2017). Investigating sources of pharmaceutical pollution: Survey of over-the-counter and prescription medication purchasing, use, and disposal practices among university students. *Journal of environmental management*, 198, 348–352. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2017.04.101>

- Verlicchi, P., Galletti, A., Petrovic, M., Barceló, D. (2010). Hospital effluents as a source of emerging pollutants: An overview of micropollutants and sustainable treatment options. *Journal of Hydrology*, 389(3-4), 416-428. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhydrol.2010.06.005>
- Verlicchi, P., Al Aukidy, M., & Zambello, E. (2012). Occurrence of pharmaceutical compounds in urban wastewater: Removal, mass load and environmental risk after a secondary treatment-A review. *Science of The Total Environment*, 429, 123-155. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.04.028>
- Viklund, M. J. (2003). Trust and risk perception in Western Europe: A cross-national study. *Risk Analysis*, 23(4), 727-738. <https://doi.org/10.1111/1539-6924.00351>
- Visschers, V. H. M., & Siegrist, M. (2008). Exploring the triangular relationship between trust, affect, and risk perception: A review of the literature. *Risk Management*, 10, 156–167. <https://doi.org/10.1057/rm.2008.1>
- Visschers, V. H. M., Meertens, R. M., Passchier, W. F., & DeVries, N. K. (2007). How does the general public evaluate risk information? The impact of associations with other risks. *Risk Analysis*, 27(3), 715–727. <https://doi.org/10.1111/j.1539-6924.2007.00915.x>
- Vos, J. G., Dybing, E., Greim, H. A., Ladefoged, O., Lambré, C., Tarazona, J. V., Brandt, I., & Vethaak, A. D. (2000). Health effects of endocrine-disrupting chemicals on wildlife, with special reference to the European situation. *Critical Reviews in Toxicology*, 30(1), 71-133. <https://doi.org/10.1080/10408440091159176>
- Vulliet, E. & Cren-Olivé, C. (2011). Screening of pharmaceuticals and hormones at the regional scale, in surface and groundwaters intended to human consumption. *Environmental Pollution*, 159 (10), 2929-2934. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2011.04.033>
- Vulliet, E., Cren-Olivé, C., & Grenier-Loustalot, M. F. (2009). Occurrence of medicinal products and hormones in drinking water treated from surface waters. *Environmental Chemistry Letters*, 9(1), 103-114. <https://doi.org/10.1007/s10311-009-0253-7>
- Weber, F.-A., aus der Beek, T., Bergmann, A., Carius, A., Grüttner, G., Hickmann, S., Ebert, I., Hein, A., Küster, A., Rose, J., Koch-Jugl, J., & Stolzenberg, H.-C. (2014, dezembro). *Pharmaceuticals in the environment – the global perspective. Occurrence, effects, and potential cooperative action under SAICM*. https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/378/publikationen/pharmaceuticals_in_the_environment_0.pdf
- Weinmann, N. (2005, setembro). *La globalisation des leaders pharmaceutiques*. https://fangpo1.com/Business_medecine.pdf
- Wellington, E. M. H., Boxall, A. B. A., Cross, Feil, E. J., Gaze, W.H, Hawkey, P. M., Johnson-Rollings, A. S, Jones, D. L., Lee, N. M., Otten, W., Thomas, C. M., & Williams, A. P. (2013). The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in gram-negative bacteria. *The Lancet Infectious Diseases*, 13(2), 155–165. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70317-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70317-1)
- WHO. (2012). *Pharmaceuticals in drinking-water*. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44630/1/9789241502085_eng.pdf
- WHO. (2012b). *State of the Science of endocrine disrupting chemicals 2012: Summary for Decision-Makers*. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/78102>
- WHO. (2014). *Antimicrobial resistance: global report on surveillance*. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112642>
- Wright, G. D. (2007). The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity. *Nature Reviews Microbiology*, 5(3), 175-186. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1614>
- Wright, G. D. (2010). Antibiotic resistance in the environment: a link to the clinic?. *Current Opinion in Microbiology*, 13(5), 589–594. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2010.08.005>

- Wu, X., Dodgen, L. K., Conkle, J. L., & Gan, J. (2015). Plant uptake of pharmaceutical and personal care products from recycled water and biosolids: A review. *Science of The Total Environment*, 536, 655–666. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.07.129>
- Xue, N., & Xu, X. (2006). Composition, distribution and characterization of suspected endocrine-disrupting pesticides in Beying GuanTing Reservoir (GTR). *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 50(4), 463-473. <https://doi.org/10.1007/s00244-005-1097-1>
- Yang, Y., Sik Ok, Y., Kim, K., Kwon, E. E., & Tsang, Y. F. (2017). Occurrences and removal of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in drinking water and water/sewage treatment plants: A review. *Science of The Total Environment*, Vol. 596-597, pp. 303-320. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.04.102>
- Zhang, Q.- Q., Ying, G. – G., Pan, C.- G, Liu, Y.- S., & Zhao, J.-L. (2015). Comprehensive evaluation of antibiotics emission and fate in the river basins of China: Source analysis multimedia modelling, and linkage to bacterial resistance. *Environmental Science & Technology*, 49 (11), 6772-6782. <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b00729>
- Zhao, L., Dong, Y. H., & Wang, H. (2010). Residues of veterinary antibiotics in manures from feedlot livestock in eight provinces of China. *Science of The Total Environment*, 408(5), 1069–1075. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.11.014>
- Zhou, L.-J., Ying, G.-G., Liu, S., Zhang, R.-Q., Lai, H.-J., Chen Z.-F., & Pan, C.-G. (2013). Excretion masses and environmental occurrence of antibiotics in typical swine and dairy cattle farms in China. *Science of The Total Environment*, 444, 183–195. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.11.087>

Anexos

Anexo A – Inquérito por Questionário

O presente estudo surge no âmbito da tese de mestrado de Estudos do Ambiente e da Sustentabilidade no ISCTE – Instituto Universitário de Lisboa e visa estudar os fármacos no ambiente. O estudo é realizado por Mafalda Ferreira Sepúlveda Caldeira que poderá contactar através do e-mail mfsc2@iscte-iul.pt se tiver quaisquer perguntas ou comentários. A sua participação, que será muito valorizada, consiste em responder a um questionário sobre os fármacos no ambiente que poderá demorar cerca de **5 minutos**. Não existem riscos expectáveis associados à participação no estudo. A participação neste estudo é estritamente **voluntária**: pode escolher participar ou não participar. Se quiser participar e se posteriormente mudar de ideias pode interromper a participação em qualquer momento sem ter de prestar qualquer justificação. Para além de voluntária, a participação é também **anónima** e **confidencial**. Os dados destinam-se apenas a tratamento estatístico e nenhuma resposta será analisada ou reportada individualmente. Em nenhum momento do estudo precisa de se identificar. Face a estas informações, se aceitar participar no estudo carregue no botão abaixo para iniciar o questionário. **Muito obrigada!**

Género

Feminino (1)

Masculino (2)

Outro (3) _____

Idade (anos completos)

Nível de escolaridade

- Básico (até 9º ano) (1)
- Secundário (2)
- Licenciatura (3)
- Mestrado (4)
- Doutoramento (5)

Indique, por favor, em qual das seguintes opções se enquadra (pode seleccionar várias respostas):

- Tenho formação técnica ou superior na área do ambiente (ex: Engenharia do Ambiente, Ambiente e Sustentabilidade, Ciências do Ambiente, Gestão Ambiental, Ecologia e Ambiente ou similar) (1)
- Pertença a uma associação ambientalista (2)
- Nenhuma das anteriores (3)

Qual das seguintes opções descreve a sua situação atual?

- Trabalhador por conta própria (1)
 - Trabalhador por conta de outrem (2)
 - Estudante (3)
 - Trabalhador - Estudante (4)
 - Reformado ou Pensionista (5)
 - Desempregado (6)
-

Encontra a seguir 6 causas para a existência de fármacos no ambiente. Por favor selecione as 3 causas que considera mais relevantes.

- Agricultura (1)
 - Pecuária (2)
 - Atividade industrial (3)
 - Descarte inadequado de resíduos fármacos por indivíduos (4)
 - Resistência de resíduos farmacêuticos após tratamento nas ETAR (5)
 - Excreção metabólica de indivíduos que consomem fármacos (6)
-

Em seguida encontra 5 riscos habitualmente referidos quando se discute a presença de fármacos no ambiente. Por favor assinale aqueles que, na sua opinião, são riscos associados aos fármacos no ambiente (pode assinalar várias opções).

- Riscos para a saúde humana (1)
 - Risco para a poluição da água (ex: águas para consumo e águas residuais tratadas) (2)
 - Risco para alguns alimentos (de plantações agrícolas) (3)
 - Risco de aumento da resistência a antibióticos (4)
 - Risco para algumas espécies de animais (5)
-

De seguida, gostaria de saber a sua opinião ou experiência sobre o que acontece aos fármacos **após terem sido ingeridos** pelas pessoas. Os fármacos são...

- Totalmente excretados (através da urina ou fezes) (1)
 - Parcialmente excretados, e em parte absorvidos pelo organismo (2)
 - Não são excretados (são totalmente absorvidos pelo organismo) (3)
 - Não sei (4)
-

Se os fármacos forem excretados após terem sido ingeridos pelas pessoas, o que poderá **acontecer posteriormente** aos fármacos? (pode assinalar várias opções)

- Vão para as águas residuais ("esgoto") (1)
- Vão para as estações de tratamento de águas residuais (2)
- São encontrados no ambiente (3)
- Vão para as águas para consumo (4)
- São encontrados nos alimentos cultivados (5)
- Não sei (6)

Numa escala de 0 a 100, em que **0 significa "Não sei nada"** e **100 significa "Sei tudo"**, quanto considera que sabe atualmente sobre os riscos associados...

0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

... aos fármacos no ambiente?



Em que medida concorda com as seguintes afirmações, utilizando uma escala de **1 (Discordo totalmente)** a **5 (Concordo totalmente)**?

	Discordo totalmente (1)	Discordo parcialmente (2)	Não concordo nem discordo (3)	Concordo parcialmente (4)	Concordo totalmente (5)
Confio que a instituição responsável regula adequadamente os resíduos farmacêuticos.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sinto que os regulamentos e leis atuais não são suficientes para controlar os resíduos farmacêuticos.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

E considera que os fármacos têm consequências para o ambiente? Utilize a escala de 1 (Consequências nulas) a 5 (Consequências muito elevadas).

	Nulas (1)	Reduzidas (2)	Médias (3)	Elevadas (4)	Muito Elevadas (5)
Fármacos no ambiente têm consequências para o ambiente ...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Por favor escolha as **4 opções** que na sua opinião poderão contribuir mais eficazmente para **reduzir** possíveis resíduos de fármacos no ambiente

- Intensificar o tratamento das águas residuais. (1)
- Intensificar o desenvolvimento de fármacos "amigos do ambiente". (2)
- Estandardizar os regulamentos para descartar os fármacos que não foram utilizados. (3)
- Introduzir um "rótulo ecológico" para fármacos amigos do ambiente. (4)
- Sensibilizar o público em geral acerca do modo como os fármacos devem ser descartados. (5)
- Sensibilizar o público em geral acerca da presença de fármacos no ambiente. (6)
- Ter um sistema de classificação ambiental para fármacos. (7)
- Promover a prevenção e tratamentos não-médicos/farmacológicos. (8)
- Mudar o comportamento de prescrição. (9)
- Continuar educação e formação para médicos e farmacêuticos. (10)

Em que medida concorda com as seguintes questões, utilizando uma escala que varia entre **1 (Discordo totalmente)** e **5 (Concordo totalmente)**

	Discordo totalmente (1)	Discordo parcialmente (2)	Não concordo nem discordo (3)	Concordo parcialmente (4)	Concordo totalmente (5)
Normalmente eu deito os meus resíduos farmacêuticos no lixo .	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Normalmente eu deito os meus resíduos farmacêuticos na sanita .	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Normalmente eu deito os meus resíduos farmacêuticos no lavatório .	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Normalmente eu entrego os meus resíduos farmacêuticos nas farmácias .	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Estaria disposto a entregar os resíduos farmacêuticos nas **farmácias** para diminuir a presença de fármacos ...

	Sempre (1)	Com frequência (2)	Com alguma frequência (3)	Com pouca frequência (4)	Nunca (5)
no ambiente	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Estaria disposto a **reduzir** a ingestão de medicamentos (não prescritos pelo médico) para diminuir a presença de fármacos ...

	Sempre (1)	Com frequência (2)	Com alguma frequência (3)	Com pouca frequência (4)	Nunca (5)
no ambiente	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>