



CAPTAR
ciência e ambiente para todos

volume 2 • número 1 • p 9-20

Fármacos no ambiente: implicações ecotoxicológicas

Bruno Nunes •

A presença de drogas de utilização farmacêutica tem sido reportada num grande número de ecossistemas aquáticos, tanto marinhos como dulçaquícolas, bem como em efluentes de estações de tratamento de águas residuais. Estas substâncias são particularmente interessantes do ponto de vista ecotoxicológico pois podem interferir com alguns aspectos-chaves de organismos aquáticos expostos. A sua acção potencial pode ocorrer sobre estruturas biológicas, vias bioquímicas e processos de regulação, que podem resultar em efeitos tóxicos e dano irreversível a vários níveis. Este artigo apresenta dados que demonstram a ligação entre a presença de resíduos de fármacos de utilização humana no ambiente e alterações por eles exercidas, indicando que o ciclo de medicamento, tal como o conhecemos, pode requerer uma urgente revisão.

CIAGEB, FCS-UFP – Centro de Investigação em Alterações Globais, Energia e Bioengenharia, Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa.

CESAM (Centro de Estudos do Ambiente e do Mar) e Departamento de Biologia, Universidade de Aveiro.

Palavras-chave

águas residuais
ambiente
fármacos
efeitos biológicos

• bruno@ufp.edu.pt

ISSN 1647-323X

INTRODUÇÃO

Características gerais dos medicamentos

Os compostos de utilização farmacêutica reúnem uma série de características que fazem com que sejam excepcionais, quando libertados para o ambiente. Pelo facto de os resíduos de fármacos serem eliminados pelos seres humanos e seus animais de companhia preferencialmente por intermédio da urina e das fezes, estes compostos tendem a estar presentes nas águas residuais, o que explica e justifica a sua presença recorrente no compartimento aquático. Para além desta presença, os sistemas domésticos (fossas sépticas) ou municipalizados (estações de tratamento de águas residuais) não são eficazes na sua remoção. Assim, os medicamentos conseguem chegar com facilidade a águas de superfície e inclusivamente ao ambiente marinho.

Os medicamentos possuem actividade biológica. Este facto distingue-os da maioria dos compostos sintetizados pelo Homem. São compostos propositadamente desenhados e obtidos quimicamente com o propósito de alterarem funções biológicas, no âmbito do diagnóstico médico, da profilaxia e do tratamento de doenças. Possuem elevada biodisponibilidade, pelo que estão sempre disponíveis para exercer a sua actividade biológica. Possuem uma elevada potência farmacológica, pelo que pequenas quantidades podem já exercer efeitos assinaláveis. São regra geral lipofílicos, o que lhes permite atravessar membranas biológicas e assim serem mais facilmente absorvidos. São resistentes à biotransformação, para poderem actuar durante um período de tempo suficientemente longo sem serem imediatamente excretados pelo organismo. Assim, podem ser considerados como persistentes no ambiente, pois são também resistentes aos processos de degradação naturais que existem no meio. Mesmo que não sejam resistentes à degradação, o contínuo processo

de libertação de fármacos para o ambiente resulta na sua presença sistemática, principalmente no ambiente aquático. Assim, podemos concluir que os agentes terapêuticos se caracterizam por uso contínuo e geograficamente indiscriminado, e por uma elevada actividade biológica no ambiente (Jones et al., 2002; Miao et al. 2002; Daughton e Ternes, 1999; Halling-Sørensen et al., 1998). Para além dos factos apresentados, o consumo de fármacos tem crescido de uma forma sustentada ao longo do tempo; os números da realidade nacional da última década são disso demonstrativos (Figura 1).

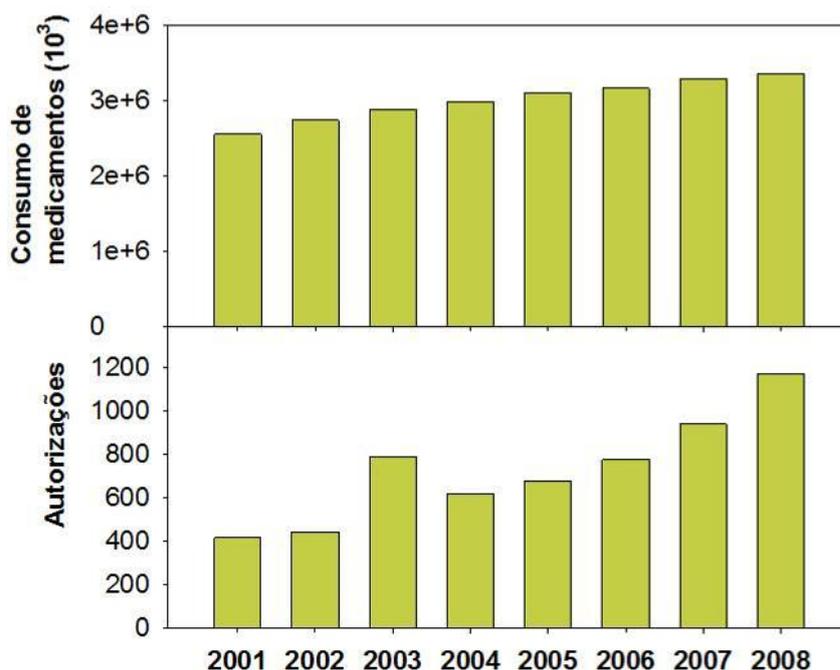


FIGURA 1: consumo de medicamentos em Portugal, de 2001 a 2008 (unidades: número de embalagens vendidas e números de processos de pedido de autorização de introdução no mercado, AIMs). Fonte: Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, INFARMED.

Presença de resíduos de medicamentos no ambiente

O uso de fármacos modernos pelos seres humanos remonta a já algumas décadas atrás, e este consumo aumentou, tanto em termos de número, de quantidade, mas também de potência das drogas utilizadas. Paralelamente, o número de patologias tratáveis com recurso a fármacos também aumentou. No entanto, este uso não foi acompanhado por uma tomada de consciência de que as drogas de utilização terapêutica são agentes químicos, cuja utilização resulta inevitavelmente na sua libertação para o meio ambiente (Daughton and Ternes, 1999), como representado na Figura 2. Os processos de eliminação dos fármacos a partir do organismo dá-se normalmente após a sua biotransformação, que resulta de um aumento da sua hidrossolubilidade. Assim, o destino mais comum dos fármacos e seus metabolitos assenta na sua presença em águas residuais, mesmo após tratamento, e em águas de superfície e marinhas. Contrariamente à crença de que as estações de tratamento de águas residuais são eficazes, muitos fármacos passam quase inalterados através destes dispositivos (Petrović et al., 2003; Winkler et al., 2001).

Assim, é compreensível que o maior compartimento onde os fármacos e seus resíduos se encontram seja o das águas residuais (Miao et al., 2002; Ternes, 1998). No entanto, alguns compostos foram inclusivamente encontrados em alto mar, como o caso reportado por Weigel et al. (2002), que demonstrou a presença de ácido clofíbrico (metabolito comum a agents hipolipidemizantes) nas águas do Mar do Norte. A dispersão aquática dos fármacos é tal que existe um número crescente de trabalhos científicos que demonstram que alguns compostos são encontrados bastante longe do seu local de lançamento, o que demonstra uma circulação global de resíduos de fármacos.

Para além dos resíduos de fármacos de utilização exclusivamente terapêutica humana, existe também a possibilidade de o ambiente aquático estar contaminado por resíduos de medicamentos veterinários, drogas de abuso e fármacos de venda livre ou cuja utilização decorre não da prescrição médica, mas de automedicação. Assim, a quantidade de substâncias com potencial acção farmacológica no meio ambiente é muito elevada, e pode conduzir ao surgimento de efeitos biológicos assinaláveis em espécies expostas.

A questão dos metabolitos dos fármacos no ambiente é igualmente importante. As drogas terapêuticas, após administração, são normalmente metabolizadas pelo organismo dos pacientes. Este fenómeno visa a alteração da estrutura química das substâncias medicamentosas, de modo a favorecer a sua eliminação, regra geral pelo aumento da hidrossolubilidade. Assim, é de esperar que a contaminação do ambiente aquático não ocorra somente por intermédio do composto farmacêutico original, mas sim também por um sem número de compostos que derivam da substância inicialmente administrada. Se atendermos a que este processo de metabolização varia de espécie para espécie, podemos assumir que os metabolitos formados pelos humanos podem ser diferentes daqueles que os organismos selvagens produzem. Estes metabolitos são muitas das vezes, desprovidos de qualquer acção biológica; no entanto, alguns são activos do ponto de vista farmacológico, e podem possuir actividade similar, ou não, à do composto farmacêutico inicial. As acções farmacológicas que os compostos exercem podem também diferir de humanos para animais (Olson et al., 2000), pelo que a previsão do efeito global deste tipo de agentes se torna extremamente complicado. Os compostos químicos podem também interferir nas acções bioquímicas uns dos outros; há inclusivamente trabalhos científicos (Cleuvers, 2003) que defendem que os fármacos no ambiente podem exercer efeitos sinérgicos quando na presença uns dos outros.

A interacção dos resíduos medicamentosos com o ambiente pode também ser de outro tipo. Estes compostos podem sofrer diluição (que explica a sua baixa concentração no ambiente aquático), adsorção a materiais inertes, depósito em sedimentos, hidrólise, fotoxidação pela luz solar e degradação microbiológica, com consequente surgimento de novas estruturas, com efeitos biológicos potencialmente distintos. Pelo exposto, é fácil verificar que o estudo, a avaliação e a predição dos efeitos de resíduos de medicamentos no ambiente é difícil, moroso e dificultado pelo grande número de variáveis que podem influenciar decisivamente a resposta tóxica resultante.

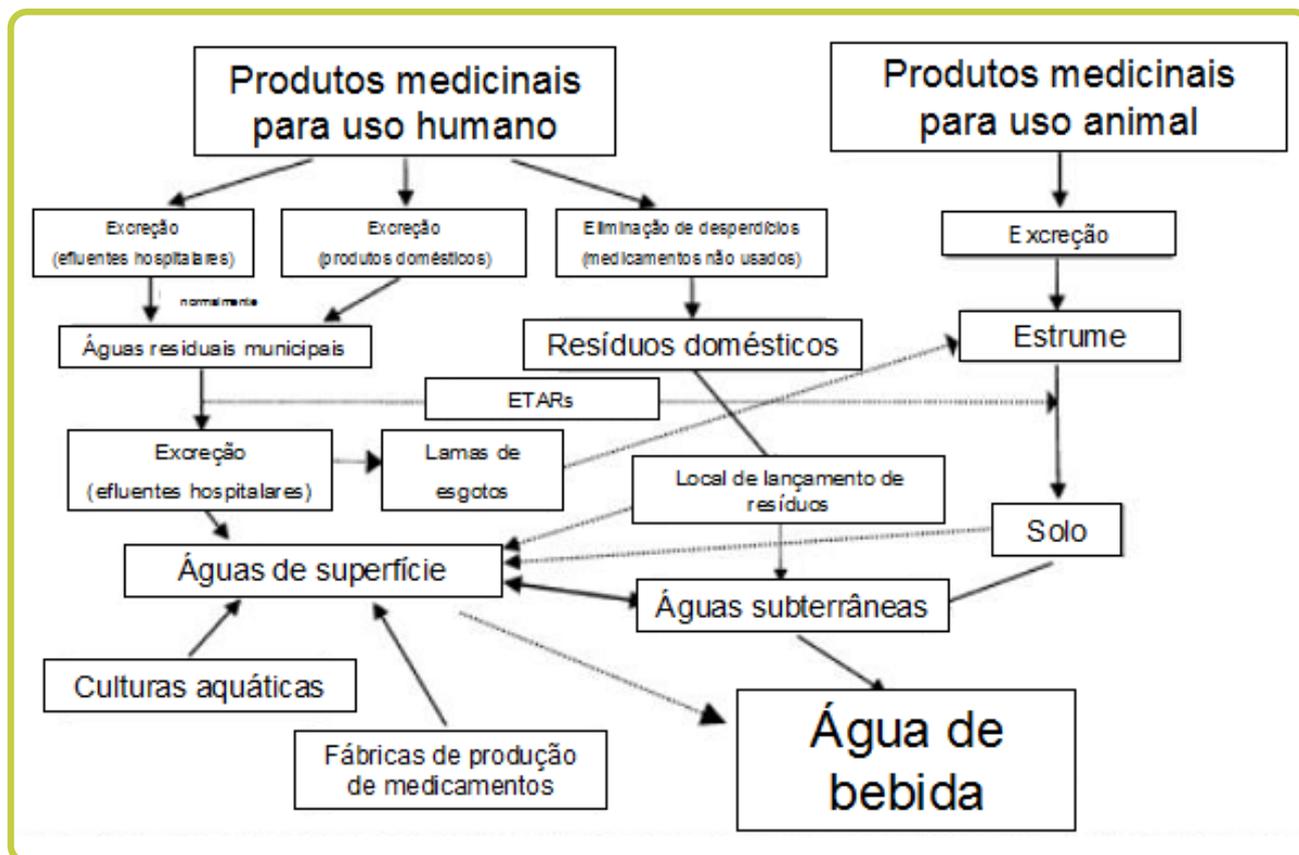


FIGURA 2: Esquema que demonstra as possíveis fontes e destinos para os resíduos de medicamentos no ambiente aquático.

Efeitos esperados

Os efeitos que se espera que os fármacos de utilização humana que se encontram no ambiente possam exercer são genericamente difusos. Pelo facto de se encontrarem em baixas concentrações, não é de prever que possam exercer efeitos agudos. No entanto, alguns casos extremos foram já reportados, em que os resíduos de medicamentos atingem concentrações suficientemente elevadas para exercer efeitos agudos (Kümmerer, 2001) O tipo de exposição que se julga ser possível será principalmente crónica, e a baixos níveis, pelo que os efeitos serão mais subtis. A subtilidade destes efeitos pode inclusivamente ser tal que possam ser confundidos com tendências evolutivas (Daughton and Ternes, 1999).

Outros compostos de utilização farmacêutica – dermocosméticos

Outros compostos similares, que foram sendo igualmente libertados para o meio ambiente, são da classe das drogas veterinárias e dos produtos de higiene e cuidado pessoal. Estes produtos são muito importantes,

pois são habitualmente libertados em elevadas quantidades, e são frequentemente lesivos para o ambiente (ex.: detergentes). Embora sejam genericamente degradados quando no meio aquático, a capacidade de eliminação pode ser reduzida pelo simples facto de serem lançados em quantidades enormes. Mesmo ao nível das estações de tratamento de águas residuais municipais, estes compostos, pelo facto de terem propriedade deterativas, interferem com as bactérias responsáveis pela sua degradação, o que faz com que sejam encontrados em elevadas quantidades no efluente que sai da estação, após tratamento, e que é lançado na água de superfície.

Drogas veterinárias

O uso de drogas veterinárias é um assunto igualmente importante. Os efeitos que podem advir da presença destas substâncias no ambiente são pronunciados, pois são utilizadas em quantidades elevadas. Entre as drogas veterinárias, os antiparasitários (ex.: antihelmínticos) demonstraram já possibilidade de estarem implicados em efeitos biológicos (McKellar, 1995).

RESÍDUOS DE FÁRMACOS EM ÁGUAS RESIDUAIS

As águas residuais constituem a principal forma de entrada de resíduos de medicamentos nos ecossistemas aquáticos (Petrović et al., 2003), pois não constitui prática corrente (pelo menos em países industrializados) o lançamento de esgotos não tratados em rios ou oceanos em quantidades consideráveis. Grandes esforços foram dedicados ao aumento da eficácia dos processos de eliminação da maioria dos compostos em estações de tratamento de águas residuais (ETARs). No entanto, se por um lado ocorreu essa evolução significativa na eficácia das ETARs em termos de eliminação de nutrientes e contaminação microbiana, tal facto não foi observado relativamente a compostos sintéticos, como os medicamentos, produtos de higiene pessoal e seus resíduos (Ternes, 1999). Estes compostos são geralmente estáveis, resistentes à biodegradação e, no caso dos detergentes, interferem com os processos normais de funcionamento microbiológico do qual depende o correcto funcionamento das ETARs.

Um grande número de estudos foram já publicados que relacionam a presença de resíduos de substâncias farmacêuticas nas águas residuais e a sua conseqüente presença no ambiente, onde poderão eventualmente causar efeitos adversos em organismos aquáticos. Para além desta questão ecológica, a presença deste tipo de substâncias é igualmente importante na perspectiva da protecção da saúde humana, pois a sua entrada no ciclo da água para consumo humano pode comprometer a qualidade de água de bebida (Petrović et al., 2003).

O trabalho desenvolvido por Miao et al. (2002) reportou a presença de alguns resíduos de fármacos em efluentes provenientes de estações de tratamento de águas residuais no Canadá. Este estudo demonstrou que estes efluentes possuíam quantidades significativas de bezafibrato, diclofenac, fenoprofeno, gemfibrozil, ibuprofeno, indometacina e naproxene.

Os hospitais são fontes consideráveis deste tipo de compostos. Para além da questão da emissão de resíduos de fármacos, e da sua actividade biológica inerente, alguns compostos utilizados a nível hospitalar possuem uma outra propriedade: a capacidade de se ligarem a halogéneos, que são tóxicos, persistentes e passíveis de sofrerem bioacumulação ao longo das cadeias tróficas (Kümmerer et al., 1998). As águas residuais provenientes de instalações hospitalares trazem consigo outro tipo de substâncias,

nomeadamente drogas anticancerígenas, como a ciclofosfamida (Steger-Hartmann, 1997). Estas substâncias colocam preocupações acrescidas, pois podem exercer actividades mutagénicas e carcinogénicas. Estas substâncias são normalmente pouco degradadas durante a sua passagem pela estação de tratamento hospitalar. No entanto, a capacidade mutagénica dos efluentes hospitalares não se fica somente a dever à presença de fármacos anticancerígenos, mas sim a uma mistura complexa de resíduos de diversas drogas.

O trabalho desenvolvido por Jones et al. (2002) incidiu sobre a modelação do destino ambiental das 25 drogas de utilização farmacêutica mais prescritas no Reino Unido. Neste estudo, os autores conseguiram prever que muitas das drogas estudadas não são passíveis de sofrer degradação considerável, nem tão pouco de ficar adsorvidas às lamas resultantes dos processos de tratamento. Tal facto significa que a concentração de algumas drogas, à saída da ETAR (supostamente após tratamento) pode ser entre 97 a 98% da quantidade à entrada, pelo que a esmagadora maioria das moléculas será directamente descarregada para as águas de superfície.

A biodegradabilidade de algumas drogas farmacêuticas (como as sulfonamidas) foi estudada por Ingerslev e Halling-Sørensen (2000). Os autores incidiram sobre esta classe particular, pois são drogas amplamente utilizadas e não rapidamente biodegradáveis. Em estações de tratamento de águas residuais, períodos de degradação tão longos como 28 dias não permitiram a total degradação das sulfonamidas testadas. No entanto, as concentrações nas quais as sulfonamidas foram testadas não resultaram em efeitos inibitórios no crescimento das populações bacterianas. A degradação destes compostos por intermédios das comunidades microbianas só ocorreu após um período de aclimação, durante o qual os microrganismos sofreram alterações adaptativas de modo a conseguirem suportar a presença e exposição aos referidos compostos.

A presença de compostos estrogénicos nas águas residuais tem sido um dos temas de estudo de muitas equipas de investigação. Estes compostos são utilizados em larga escala, nomeadamente na composição de contraceptivos orais, e a sua presença nas águas residuais pode acarretar o exercício de disrupção endócrina em meios aquáticos, com alterações ao nível do ambiente hormonal dos organismos expostos. O estudo levado a cabo por Ternes et al. (1999) demonstrou a libertação de alguns compostos com actividade endócrina, como a estrona, 17α -estradiol, 17α -etinilestradiol e 16α -hidroxiestrona (em concentrações na gama dos ng L^{-1}), em ETARs tanto alemãs, como canadianas. Esta libertação deve-se ao facto de estes compostos serem pouco eliminados aquando da passagem das águas residuais pelas estações de tratamento. No entanto, as concentrações encontradas não implicam obrigatoriamente que estes compostos estejam já a exercer efeitos tóxicos em animais expostos; apesar deste facto, é necessário monitorizar as suas concentrações, bem como estudar o potencial impacto biológico destes compostos.

O anti-inflamatório diclofenac foi detectado em águas residuais e efluentes, associados a ETARs gregas (Koutsouba et al., 2003). Sendo uma droga de utilização humana muito divulgada, a quantidade encontrada nas águas residuais é bastante considerável; a eficácia observada no seu processo de eliminação é reduzida, pelo que é possível que esta droga esteja a contaminar significativamente as águas de superfície. Um estudo semelhante foi conduzido por Ferrari et al. (2003), e demonstrou a presença não só de

diclofenac, mas também de ácido clofíbrico e carbamazepina em efluentes de ETARs francesas, gregas, italiana e suecas.



SOLO COMO FONTE DE CONTAMINAÇÃO DO AMBIENTE AQUÁTICO

Para além da via de entrada no ambiente preferencial ser por intermédio das águas residuais, o solo pode ser também uma importante fonte de resíduos de origem medicamentosa. A contaminação dos solos ocorre directamente pela deposição de estrume contaminado, como fertilizante. O estudo conduzido por Hamscher et al. (2002) determinou a presença de tetraciclinas (antibióticos) persistentes em solos fertilizados com estrume líquido. Em termos gerais, os autores encontraram níveis significativos de tetraciclina e clortetraciclina no solo: a concentração média mais elevada foi de 86.2 (camada 0-10 cm de profundidade de solo), 198.7 (camada entre 10-20 cm de profundidade do solo), e 171.7 $\mu\text{g Kg}^{-1}$ (camada entre 20-30 cm de profundidade de solo) de tetraciclina; para o caso da clortetraciclina, foram encontrados valores de 4.6-7.3 $\mu\text{g Kg}^{-1}$ (nas três camadas). Foi possível assim concluir que as tetraciclinas entram no ambiente através das fertilizações consecutivas com estrume líquido contaminado, proveniente de fezes de animais medicados com estes agentes. Após a sua deposição no solo, as tetraciclinas assumem-se como compostos persistentes, pelo que se acumulam, pelo que podem colocar um risco ambiental potencial. A passagem destes agentes a partir do solo para a água pode depois ocorrer por intermédio de processos como a lixiviação e a contaminação do aquífero.



EFEITOS BIOLÓGICOS DE RESÍDUOS DE DROGAS EM ORGANISMOS-TESTE: ENSAIOS LABORATORIAIS

Ensaio de morte e imobilização

O estudo realizado por Cleuvers (2003) descreveu a toxicidade de 10 drogas de utilização farmacêutica (nomeadamente, ácido clofíbrico, carbamazepina, ibuprofeno, diclofenac, naproxeno, captopril, metformina, propranolol e metoprolol) utilizando organismos aquáticos, tais como o cladóceros *Daphnia magna*. Os efeitos dos resíduos dos fármacos seleccionados foram quantificados pela avaliação da imobilidade de organismos expostos, após 24 e 48 horas. Foram verificados resultados muito heterogéneos entre os diferentes compostos, e a toxicidade foi considerada como moderada. Entre os compostos testados, o β -bloqueador propranolol foi considerado o mais tóxico, pois causou imobilização de 50% dos animais expostos a uma concentração de 7,5 mg L^{-1} . Pelo contrário, a toxicidade mais baixa foi observada após exposição dos organismos à droga anti-inflamatória naproxen, com metade da população exposta a ser imobilizada a uma concentração de 174 mg L^{-1} . Apesar de os dados de toxicidade das substâncias isoladas não ser muito elevado, verificou-se que efeitos de associação de duas substâncias poderiam provocar um grande aumento da resposta tóxica. Por exemplo, a associação de ácido clofíbrico (metabolito de alguns fibratos, usados na regulação do colesterol sanguíneo) e o antiepiléptico carbamazepina, revelou uma toxicidade muito elevada. Assim, é lícito concluir que os resíduos de fármacos no ambiente estão frequentemente em associação, pelo que a toxicidade destes compostos deve ser sempre determinada em associação e não avaliando os compostos isoladamente. Esta abordagem aumentará a capacidade preditiva relativa às consequências da presença simultânea de muitos fármacos no ambiente aquático.

A revisão elaborada por Brooks et al. (2003) menciona o uso de alguns ensaios baseados em critérios de mortalidade para a avaliação da toxicidade ambiental da droga fluoxetina, utilizada como antidepressivo devido a ser um inibidor selectivo da recaptação do neurotransmissor serotonina ao nível da fenda sináptica no sistema nervoso central. Os testes seleccionados para a determinação da toxicidade recorreram a algumas espécies animais (crustáceos *Ceriodaphnia dubia* e *Daphnia magna*, e o peixe *Pimephales promelas*). As concentrações de fluoxetina observadas que provocaram 50% de mortalidade nos organismos expostos foram de 234, 820 e 705 mg L⁻¹, para *C. dubia*, *D. magna* e *P. promelas*, respectivamente. A mesma revisão estabelece uma relação entre a presença da fluoxetina e o aumento da mortalidade de organismos da espécie *Chironomus tentans* quando se encontram em sedimentos contaminados. Assim, pode concluir-se que a exposição a resíduos deste fármaco podem aumentar significativamente a toxicidade de substâncias existentes no ambiente.

Um estudo similar foi descrito por Ferrari et al. (2003), e que visou a avaliação da toxicidade de drogas de utilização farmacêutica, como a carbamazepina, o ácido clofíbrico e o diclofenac, utilizando como organismos-teste os cladóceros *Daphnia magna* e *Ceriodaphnia dubia*. Os autores puderam observar que, após exposição aguda, os cladóceros eram relativamente insensíveis ao ácido clofíbrico, pois só sofriam imobilização após exposição a concentrações na ordem dos 200 mg L⁻¹. Uma tendência similar foi observada para a carbamazepina. Este estudo permitiu definir um ranking de toxicidade: diclofenac > carbamazepina > ácido clofíbrico. A exposição crónica causou modificações neste ranking, pois a carbamazepina foi a droga mais tóxica, seguida pelo ácido clofíbrico e pelo diclofenac.

A exposição aguda (7 dias) da hidra de água doce *Hydra vulgaris* a concentrações ambientalmente relevantes de ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, paracetamol, amoxicilina, bendroflumetiazida, furosemida, atenolol, diazepam, digoxina e amlodipina não foi capaz de causar efeitos letais, tal como o descrito por Pascoe et al. (2003). Estes resultados permitiram aos autores concluir que a relevância ecológica do efeito ambiental causado por estes fármacos, nas concentrações testadas, é pouca, pelo que não é de prever que possam ocorrer efeitos agudos na Natureza.

Efeitos endócrinos

Alguns medicamentos exibem a possibilidade de interferirem com o ambiente endócrino de organismos expostos, embora não seja essa a sua função farmacológica. Brooks et al. (2003) publicaram uma extensa revisão sobre os efeitos que decorrem da exposição à droga antidepressora fluoxetina em ambientes aquáticos. Esta revisão incidiu particularmente sobre os efeitos endócrinos que a fluoxetina poderá causar. Assim, foi possível constatar que a fluoxetina está envolvida no aumento da fecundidade do anfípode *Hyalella azteca* e do crustáceo *Ceriodaphnia dubia*. A indução causada em *H. azteca* foi considerada não significativa, e resposta similares tinham sido já observadas em organismos diferentes, como *Daphnia magna* e algumas espécies de mexilhões. A exposição de peixes a fluoxetina permitiu obter dados diferentes. A exposição de *Oryzias latipes*, durante 4 semanas a diversas concentrações de fluoxetina, não causou alterações significativas nas suas características reprodutivas, embora tenha ocorrido um ligeiro aumento dos níveis circulantes de estradiol nas fêmeas. No entanto, os embriões que resultaram do acasalamento de animais expostos exibiram várias anomalias, como edema, espinha dorsal curvada, desenvolvimento incompleto (ausência de barbatanas peitorais, olhos mais pequenos), e incapacidade de resposta.

Inibição de crescimento de culturas celulares

Os efeitos de medicamentos no meio ambiente podem ser quantificados recorrendo a ensaios que avaliam a possibilidade de os agentes tóxicos poderem interferir com a produção, nomeadamente pela inibição de crescimento de plantas ou algas aquáticas. O estudo levado a cabo por Cleuvers (2003) descreve a toxicidade de dez compostos farmacêuticos para organismos aquáticos, entre os quais se encontra a clorófito *Desmodesmus subspicatus* e a macrófito *Lemna minor*. Em ambos os casos, o critério de toxicidade utilizado foi a inibição de crescimento. Outro estudo que recorreu a algas unicelulares de água doce, foi o descrito por Brooks et al. (2003), em que se recorreu à espécie *Pseudokirchneriella subcapitata* como organismo-teste. A mesma espécie foi igualmente utilizada por Ferrari et al. (2003) para a determinação dos efeitos das drogas ácido clofbrico, carbamazepina e diclofenac, sobre o crescimento de culturas ao longo de 96 horas. Este ensaio permitiu verificar que esta espécie de alga de água doce é particularmente sensível ao anti-inflamatório diclofenac.

Efeitos não específicos

Alguns efeitos causados por agentes terapêuticos ou utilizados na elaboração de produtos higiénico-sanitários podem causar efeitos difusos, mas naturalmente prejudiciais, nos processos fisiológicos de organismos expostos. Alguns destes agentes são lançados nos ambientes aquáticos em quantidades tão elevadas, que ultrapassam a capacidade natural de degradação que o ambiente possui. Nesta situação encontram-se os detergentes aniónicos que, apesar de não poderem ser considerados drogas farmacêuticas, entram na composição de muitas formulações para uso humano, como champôs, banhos de espuma, pastas de dentes e adjuvantes em preparações dermocosméticas e farmacêuticas (Sirisattha et al., 2004). O estudo de revisão realizado por Csheráti et al. (2002) teve por objectivo recolher evidências que sustentem o envolvimento dos detergentes aniónicos em alterações biológicas, como o comprometimento de vias bioquímicas e modificações estruturais, em diversas espécies não alvo expostas por via ambiental. Assim, ficou evidente que os detergentes exercem múltiplos efeitos no ambiente, nomeadamente ligação a macromoléculas bioactivas, proteínas, péptidos e DNA. Os detergentes podem também sofrer inserção em fragmentos celulares, como membranas fosfolipídicas, sendo assim responsáveis por disrupções no funcionamento celular.

Uma resposta genérica que está envolvida na capacidade de resistir à agressão é a regeneração tecidual. Assim, a regeneração dos pólipos de *Hydra vulgaris* foi utilizada como um parâmetro de avaliação de toxicidade após exposição daquele organismo a drogas farmacêuticas (Pascoe et al., 2003). Indivíduos expostos por 72 horas a diazepam, digoxian e amlodipina foram incapazes de regenerar os seus pólipos, mesmo quando sujeitos a concentrações tão baixas quanto $10 \mu\text{g L}^{-1}$.

O metabolismo de células bacterianas é também um parâmetro útil para avaliar os efeitos da contaminação por drogas farmacêuticas. O já referido estudo conduzido por Ferrari et al. (2003) utilizou o teste padronizado Microtox (que contém a espécie bacteriana *Vibrio fischeri*) para determinar os efeitos sobre o metabolismo microbiano que decorrem da exposição a ácido clofbrico, carbamazepina e diclofenac. Este procedimento permitiu observar que esta espécie é extremamente sensível ao diclofenac.

Efeitos no comportamento

A libertação de compostos neuroactivos para o meio é capaz de, potencialmente, causar alterações comportamentais em organismos expostos. O estudo desenvolvido por Uhler et al. (2000) demonstrou que drogas da classe dos inibidores selectivos da recaptção da serotonina, são capazes de alterar significativamente o comportamento de gastrópodes. Neste estudo, os autores verificaram que os embriões do gastrópode de água doce *Physa elliptica* exibiam fortes alterações comportamentais, nomeadamente no movimento rotacional dependente de cílios. Entre os compostos testados, destacam-se os antidepressivos paroxetina e fluoxetina, pois foram capazes de originar uma resposta dependente da dose, em que concentrações entre 10^{-6} e 10^{-5} M causaram aumento da rotação, e uma concentração de 10^{-4} M diminuiu a rotação abaixo dos níveis basais.

O trabalho de Pascoe et al. (2003) demonstrou que a exposição crónica do cnidário *Hydra vulgaris* a concentrações crescentes de ibuprofeno ou de ácido acetilsalicílico eram capaz de causar diminuições significativas na quantidade de presas ingeridas (no caso, náuplios de *Artemia* sp.). Este padrão não foi no entanto observado para outras drogas como paracetamol, amoxicilina, bendroflumetiazida, furosemida, atenolol, diazepam, digoxina and amlodipina.



CONCLUSÕES

De acordo com os dados anteriormente enunciados, é possível concluir que os medicamentos de utilização humana não são, do ponto de vista ambiental, completamente inócuos, e podem ser inclusivamente responsáveis pelos efeitos deletérios aqui descritos. Adicionalmente, a presença deste tipo de agentes em vários ecossistemas tem sido sistematicamente reportada. O número de drogas cuja presença foi já assinalada na Natureza tem crescido ao longo dos tempos, e estas substâncias têm sido encontradas em zonas em que nunca se suspeitou poderem existir. Para além dos compostos iniciais, os produtos de degradação das substâncias medicamentosas são igualmente importantes pois podem ser também biologicamente activos. As águas residuais são fontes primordiais de drogas ao nível ambiental, e não podem ser negligenciadas como tal. Assim, torna-se necessária uma implementação urgente de melhorias significativas que contribuam para a eficácia das estações de tratamento, de modo a reduzir as elevadas quantidades de agentes terapêuticos, que não são transformadas nem eliminadas durante o processo de tratamento de água.

O ciclo do medicamento, na sua versão mais “clássica”, envolve vários passos: investigação científica para o desenvolvimento da molécula da droga; obtenção da forma farmacêutica que permita veicular; a fase de testes clínicos, que permite avaliar o perfil terapêutico e toxicológico da molécula; a distribuição do medicamento no mercado após a requerida aprovação pelas entidades regulamentadoras; por último, a administração ao paciente. Após este passo, pode incluir-se a avaliação dos efeitos do medicamento, após a sua distribuição, a um vasto número de pacientes, por intermédio da designada farmacovigilância, que visa a identificação de efeitos não previstos numa primeira fase do perfil toxicológico do medicamento. Este ciclo não inclui uma avaliação exaustiva da toxicidade ambiental inerente à droga, nem contempla a definição do perfil de metabolitos formados durante a biotransformação no organismo do paciente. Assim, e se for considerado que as drogas de origem farmacêutica possuem um potencial efeito ambiental, torna-se

necessário considerar a alteração deste paradigma. É crucial para uma análise ambiental, no âmbito da contaminação por fármacos, a compreensão dos mecanismos toxicológicos não só do composto inicial, mas também dos seus metabolitos. Os ambientes aquáticos são naturalmente mais susceptíveis ao dano tóxico pelos resíduos de fármacos, pois funcionam como locais de lançamento final para a maioria dos resíduos humanos. De acordo com os dados toxicológicos aqui enunciados, é possível definir alguns testes ecotoxicológicos que avaliem o impacto consequente à presença de drogas no ambiente. Assim, é necessário: i) definir com exactidão a quantidade de droga que entra no ambiente após libertação pelos humanos; ii) o perfil de metabolitos encontrados nas águas residuais; iii) a quantidade de droga degradada de facto pelas ETARs; iv) a carga total de drogas que entram no ambiente, após eliminação; v) os efeitos biológicos em espécies não-alvo, incluindo organismos de diferentes níveis tróficos; vi) o potencial de bioacumulação e/ou biomagnificação ao longo das cadeias tróficas; vii) a possibilidade de interferência com vias bioquímicas humanas, através dos alimentos ou da água de bebida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Brooks BW, Foran CM, Richards SM, Weston J, Turner PK, Stanley JK, Solomon KR, Slattery M, La Point TW (2003). Aquatic ecotoxicology of fluoxetine. *Toxicology Letters* 142: 169-183
- Cleuvers M (2003). Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. *Toxicology Letters* 142: 185-194.
- Cserhádi T, Forgács E, Oros G (2002). Biological activity and environmental impact of anionic surfactants. *Environment International* 28 : 337– 348.
- Daughton CG, Ternes TA (1999). Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change? *Environmental Health Perspectives* 107: 907-938.
- Ferrari B, Paxéus N, Lo Giudice R, Pollio A, Garric J (2003). Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazepine, clofibrac acid, and diclofenac. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 55: 359 – 370.
- Halling-Sorensen B, Nors Nielsen S, Lanzky PF, Ingerslev F, Holten Lützhof HC, Jorgensen SE (1998). Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment - A review. *Chemosphere* 36(2): 357-393.
- 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: 1509 - 1518.
- Ingerslev F, Halling-Sørensen B (2000). Biodegradability Properties of Sulfonamides in Activated Sludge. *Environmental Toxicology and Chemistry* 19 (10): 2467–2473.
- Jones OAH, Voulvoulis N, Lester JN (2002). Aquatic environmental assessment of the top 25 English prescription pharmaceuticals. *Water Research* 36: 5013–5022
- Koutsouba V, Heberer T, Fuhrmann B, Schmidt-Baumler K, Tsipi D, Hiskia A (2003). Determination of polar pharmaceuticals in sewage water of Greece by gas chromatography–mass spectrometry. *Chemosphere* 51: 69 – 75.
- Kümmerer K (2001). Drugs in the environment: emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources – a review. *Chemosphere* 45: 957-969.
- Kümmerer K, Erbe T, Gartiser S, Brinker L (1998). AOX-Emissions from Hospitals into Municipal Waste Water. *Chemosphere* 36 (11): 2437-245
- McKellar QA (1997). Ecotoxicology and residues of anthelmintic compounds. *Veterinary Parasitology* 72: 413 - 435.
- Miao X-S, Koenig BG, Metcalfe CD (2002). Analysis of acidic drugs in the effluents of sewage treatment plants using liquid chromatography–electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A* 952: 139–147
- Olson H, Betton G, Robinson D, Thomas K, Monro A, Kolaja G, Lilly P, Sanders J, Sipes G, Bracken W, Dorato M, Van Deun K, Smith P, Berger B, Heller A (2000). Concordance of the Toxicity of Pharmaceuticals in Humans and in Animals. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 32: 56 – 67.
- Pascoe D, Karntanut W, Müller CT (2003). Do pharmaceuticals affect freshwater invertebrates? A study with the cnidarian *Hydra vulgaris*. *Chemosphere* 51: 521 – 528.

- Petrović M, Gonzalez S, Barceló D (2003). Analysis and removal of emerging contaminants in wastewater and drinking water. *Trends in Analytical Chemistry* 22(10): 685-696.
- Sirisattha S, Momose Y, Kitagawa E, Iwahashi H (2004). Toxicity of anionic detergents determined by *Saccharomyces cerevisiae* microarray analysis. *Water Research* 38: 61–70.
- Steger-Hartmann T, Kümmerer K, Hartmann A (1997). Biological Degradation of Cyclophosphamide and Its Occurrence in Sewage Water. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 36: 174–179.
- Ternes TA, Stumpf M, Mueller J, Haberer K, Wilken R-D, Servos M (1999). Behavior and occurrence of estrogens in municipal sewage treatment plants - I. Investigations in Germany, Canada and Brazil. *The Science of the Total Environment* 225: 81 – 90.
- Ternes T (1999). Drugs and hormones as pollutants of the aquatic environment: determination and ecotoxicological impacts. *The Science of the Total Environment* 225: 1 – 2.
- Ternes TA (1998). Occurrence of drugs in German sewage treatment, plants and rivers. *Water Research* 32 (11): 3245 - 3260.
- Uhler GC, Huminski PT, Les FT, Fong PP (2000). Cilia-Driven Rotational Behavior in Gastropod (*Physa elliptica*) Embryos Induced by Serotonin and Putative Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs). *Journal of Experimental Zoology* 286: 414 – 421.
- Weigel S, Kuhlmann J, Huhnerfuss H (2002). Drugs and personal care products as ubiquitous pollutants: occurrence and distribution of clofibric acid, caffeine and DEET in the North Sea. *The Science of the Total Environment* 295: 131 – 141.
- Winkler M, Lawrence JR, Neu TR (2001). Selective degradation of ibuprofen and clofibric acid in tow model river biofilm. *Water Research* 35(13): 3197–3205.