

Ministério da Saúde  
FIOCRUZ  
Fundação Oswaldo Cruz



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - FIOCRUZ  
INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS - FARMANGUINHOS

MICHAEL BERNARDES RAMOS

**MEDICAMENTOS E POLUIÇÃO AMBIENTAL: O CONHECIMENTO  
ATUAL SOBRE SEU IMPACTO NA SAÚDE PÚBLICA**

Rio de Janeiro

2019

Michael Bernardes Ramos

**MEDICAMENTOS E POLUIÇÃO AMBIENTAL: O CONHECIMENTO ATUAL  
SOBRE SEU IMPACTO NA SAÚDE PÚBLICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* de Farmanguinhos da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ como requisito para obtenção do título de Especialista em “Tecnologias Industriais Farmacêuticas”.

Orientador: Dr. Paulo Sérgio Bergo de Lacerda

Rio de Janeiro

2019

Ficha catalográfica elaborada pela  
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ - RJ

R175m Ramos, Michael Bernardes

Medicamentos e poluição ambiental: o conhecimento atual sobre seu impacto na saúde pública. / Michael Bernardes Ramos. – Rio de Janeiro, 2019.

x, 57 f. : il. ; 30 cm.

Orientador: Paulo Sérgio Bergo de Lacerda.

Monografia (Especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos-Farmanguinhos, Pós-graduação em Tecnologia Industriais Farmacêuticas, 2019.

Bibliografia: f. 48-57

1. Poluição Ambiental. 2. Resíduos Farmacêuticos. 3. Saúde Pública.  
I. Título.

CDD 615.1

Michael Bernardes Ramos

**MEDICAMENTOS E POLUIÇÃO AMBIENTAL: O CONHECIMENTO ATUAL  
SOBRE SEU IMPACTO NA SAÚDE PÚBLICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* de Farmanguinhos da Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ, como requisito para obtenção do título de Especialista em “Tecnologias Industriais Farmacêuticas”.

Aprovada em 05 de setembro de 2017.

**BANCA EXAMINADORA:**

---

Dr. Paulo Sérgio Bergo de Lacerda  
Instituto de Tecnologia em Fármacos - FIOCRUZ

---

Dr. Jaime Lopes da Mota Oliveira  
Escola Nacional de Saúde Pública - FIOCRUZ

---

Dra. Heloisa Cronemberguer de Araujo Góes  
Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ

Rio de Janeiro  
2019

## **AGRADECIMENTOS**

A Instituição FIOCRUZ em especial ao Instituto de Tecnologia em Fármacos, Farmanguinhos, que tornou possível a realização deste trabalho.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Paulo Sérgio Bergo de Lacerda, por aceitar o desafio de orientar este projeto.

Ao corpo docente, que contribuiu para o desenvolvendo do meu nível de instrução técnica ao longo do curso de pós-graduação.

Aos membros da banca de defesa da pós-graduação, titulares e suplentes, pela disponibilidade e gentileza em aceitar prontamente o convite realizado.

A coordenação do curso por sempre estar disponível a resolver qualquer pendência solicitada.

A professora Carmen Lucia Pagotto por todo apoio, carinho e gentileza demonstrada ao longo do curso.

A secretária da pós-graduação Elizabeth Lourdes dos Santos Villardi pela presteza e apoio às demandas que surgiam ao longo das aulas.

Aos amigos adquiridos durante as aulas.

## RESUMO

O aumento da população mundial e da expectativa de vida levou também ao aumento do consumo de medicamentos em todo o mundo. No entanto, ainda há carência de métodos eficazes para o tratamento e descarte de resíduos e possíveis contaminantes farmacêuticos no solo e na água, acarretando consequências para o meio ambiente, como alterações no ciclo de vida animal e de microorganismos. Neste contexto, para a indústria farmacêutica e para a sociedade em geral, faz-se necessário o conhecimento sobre a influência para a saúde humana e para os ecossistemas, pela presença de resíduos farmacêuticos no ambiente. Desta forma, o objetivo deste trabalho foi a avaliação do atual conhecimento científico sobre o impacto de resíduos farmacêuticos dispostos no meio ambiente. Para essa análise empregou-se a metodologia de revisão sistemática da literatura, buscando-se por assuntos relacionados ao tema no intervalo entre os anos de 2007 a 2019, além de uma publicação de 2003, por apresentar informações sobre o Brasil. Como resultado, verificou-se que há um grande consumo de produtos farmacêuticos, necessário para sustentação da saúde dessas populações, porém essa demanda levou a produção de quantidades cada vez maiores de resíduos medicamentosos, que acabam chegando ao ambiente. Porém, até o momento não se sabe o real impacto dessas substâncias na saúde da população. Assim, faz-se necessário a adoção de hábitos de consumo e gestão, visando-se reduzir esse impacto, além da obtenção de critérios e metodologias analíticas que melhor avaliem e identifiquem esses resíduos em amostras ambientais. Por fim, existe a necessidade de se criar modelos ecotoxicológicos que avaliem a ação desses fármacos em espécies não alvo, e a utilização desses resultados como critério para aprovação ou prescrição dos medicamentos, além de desenvolver-se processos mais eficientes, que garantam a eliminação desses contaminantes em estações de tratamento de esgoto e de água para consumo humano, garantindo assim a saúde pública e dos ecossistemas.

Palavras chave: Poluição ambiental, Resíduos farmacêuticos, Saúde pública.

## ABSTRACT

The increase of world's population and life expectancy has increased consumption of medicines in worldwide. However, there is still a lack of effective methods for the treatment and removal of pharmaceutical contaminants in soil and water, with consequences for the environment, such as changes in the life cycle of animals and microorganisms. In this context, for the pharmaceutical industry and society in general, it's necessary to know about the influence on human health and ecosystems by the presence of pharmaceuticals waste in environment. Thus, the objective of this work was to know how about the impact of pharmaceutical waste on the environment using systematic literature analysis by the time of 2007 to 2019, as well as a 2003 relevant publication. As a result, it was found that there is a large consumption of pharmaceutical products, necessary to sustain the health of these populations, but this demand led to the production of increasing amounts of drug residues, which eventually reach the environment. However, so far the real impact of these substances on the health of the population is unknown. Thus, it is necessary to adopt consumption and management habits, aiming to reduce this impact, besides obtaining criteria and analytical methodologies that better evaluate and identify these residues in environmental samples. Finally, there is a need to create ecotoxicological models that evaluate the action of these drugs in non-target species, and the use of these results as a criteria for approval or prescription of drugs, and develop more efficient processes that ensure the elimination of these drugs in sewage and water treatment plants, thereby ensuring public and ecosystem health.

Keywords: Environmental pollution, Pharmaceutical waste, Public health.

## LISTA DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| Figura 1.1: O caminho percorrido pelos medicamentos a partir de sua entrada no meio ambiente..... | 22 |
| Figura 4.1: O crescimento exponencial da população mundial nos últimos cem anos. ....             | 30 |
| Figura 4.2: Doses de medicamentos consumidos por países em 2020. ....                             | 34 |
| Figura 4.3: Classificação global dos Países consumidores de medicamentos.....                     | 34 |

## LISTA DE QUADROS

|   |    |
|---|----|
| Quadro 1: Incidência de fármacos e outros produtos químicos em lagos de água potável nos EUA e Canadá. .... | 36 |
| Quadro 2: Concentrações médias de fármacos detectados em ambiente aquático no Brasil. ....                  | 40 |
| Quadro 3: Métodos utilizados para a detecção de fármacos no ambiente aquático. ....                         | 40 |

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

|           |  |
|-----------|--|
| ANVISA    | Agência Nacional de Vigilância Sanitária   |
| EPA       | Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos                                     |
| EUA       | Estados Unidos da América  |
| IBGE      | Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística                                      |
| ETE       | Estação de Tratamento de Esgoto  |
| ETARs     | Estações de Tratamento de Águas Resíduais  |
| FDA       | Agência de Alimentos e Medicamentos (do inglês <i>Food and Drug Administration</i> ) |
| IJC       | Comissão Conjunta Internacional (do inglês <i>International Joint Commission</i> )   |
| IMSHEALTH | Institute for Healthcare Informatics report Global Medicines                         |
| LMR       | Limite Máximo de Resíduo   |
| NIH       | Instituto Nacional de Saúde (do inglês <i>National Institutes of Health</i> )        |
| ONU       | Organização das Nações Unidas  |
| OTC       | isentos de prescrição (do inglês <i>over-the-counter</i> )                           |
| PIB       | Produto Interno Bruto  |
| PNRS      | Política Nacional de Resíduos Sólidos  |
| WHO       | Organização Mundial da Saúde (do inglês <i>World Health Organization</i> )           |
| UV        | Ultra Violeta  |

## SUMÁRIO

|  |    |
|--|----|
| <b>1. INTRODUÇÃO</b> .....   | 11 |
| <b>2. REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....  | 14 |
| <b>2.1 A POPULAÇÃO NO BRASIL E NO MUNDO</b> .....  | 14 |
| <b>2.2 O CONSUMO DESSA POPULAÇÃO</b> .....   | 14 |
| <b>2.3 O CONSUMO DE MEDICAMENTOS NO BRASIL E NO MUNDO</b> .....                                  | 15 |
| <b>2.4 O DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO</b> .....                                      | 16 |
| <b>2.5 O PAPEL DO MEDICAMENTO E SUA RELAÇÃO COM A SAÚDE PÚBLICA</b> .....                        | 16 |
| 2.5.1 DEFINIÇÃO DE MEDICAMENTO .....   | 16 |
| 2.5.2 O EFEITO DOS MEDICAMENTOS SOBRE O ORGANISMO HUMANO .....                                   | 17 |
| 2.5.3 O CAMINHO PERCORRIDO PELO FÁRMACO NO CORPO ATÉ A SUA ELIMINAÇÃO .....                      | 18 |
| <b>2.6 O CICLO DE VIDA DOS MEDICAMENTOS NO AMBIENTE</b> .....                                    | 20 |
| 2.6.1 PRINCIPAIS REAÇÕES DE DECOMPOSIÇÃO DOS MEDICAMENTOS .....                                  | 20 |
| <b>2.7 O PROBLEMA DOS RESÍDUOS DE MEDICAMENTOS NO AMBIENTE</b> .....                             | 21 |
| <b>2.8 LEGISLAÇÃO RELACIONADA AOS RESÍDUOS DE MEDICAMENTOS</b> .....                             | 23 |
| <b>2.9 COMO É FEITO O MONITORAMENTO DOS MEDICAMENTOS NO AMBIENTE</b> .....                       | 23 |
| <b>2.10 O IMPACTO DESSES RESÍDUOS DE FÁRMACOS AO AMBIENTE E A SAÚDE DO HOMEM</b> .....           | 24 |
| <b>3. JUSTIFICATIVA</b> .....  | 26 |
| <b>4. OBJETIVOS</b> .....  | 27 |
| <b>4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....   | 27 |
| <b>5. METODOLOGIA</b> .....  | 28 |
| <b>6. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....   | 30 |
| 6.3.1 A CONTAMINAÇÃO DO SOLO .....   | 35 |
| 6.3.2 A CONTAMINAÇÃO DAS ÁGUAS .....   | 35 |
| <b>6.4 O IMPACTO DESSES CONTAMINANTES AO AMBIENTE E A SAÚDE PÚBLICA.</b> .....                   | 37 |
| <b>6.5 FÁRMACOS ENCONTRADOS NO AMBIENTE, MÉTODOS DE DETECÇÃO E AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE</b> ..... | 39 |
| <b>6.6 A LEGISLAÇÃO EM VIGOR</b> .....   | 41 |
| <b>6.7 A MUDANÇA DE PARADIGMA E GESTÃO PARA REDUÇÃO DO IMPACTO</b> .....                         | 42 |
| <b>7. CONCLUSÃO</b> .....  | 44 |
| <b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....  | 46 |
| <b>ANEXO 1</b> .....   | 57 |

## 1. INTRODUÇÃO

Há pouco mais de quarenta anos os astronautas da Apollo 8, enquanto orbitavam a Lua, fotografaram a Terra inteira – a biosfera contrastando com a estéril paisagem lunar onde os astronautas deixaram suas pegadas. As imagens da Apollo despertaram a percepção global de que a “Espaçonave Terra” era vulnerável e que sustentá-la era um imperativo ecológico (LOVELOCK; REES, 2010).

Analisando-se agora a sua biosfera, torna-se claro que a vida é parte integrante do sistema da Terra. A atmosfera, os oceanos e ecossistemas importantes, como florestas, zonas húmidas e tundra ajudam a manter um clima constante, fornecem ar limpo, reciclam nutrientes como nitrogênio e fósforo, e regulam o ciclo da água no mundo, dando à humanidade água doce para beber e para o saneamento (WHITMEE et al., 2015).

Os seres vivos também influenciam na composição da atmosfera "inalando" e "exalando" o dióxido de carbono e o oxigênio, além de desempenharem um papel no ciclo da água, puxando a água do solo e do ar, ajudando a recuperá-la exsudando o vapor de água e arejando o solo para que a chuva possa penetrar nele. Por fim, regulam a química do oceano, assimilando carbono da atmosfera. Assim, a Terra não seria o mesmo planeta sem sua biosfera e a soma da vida que existe nela (NASA, 2009).

Além de inalar e exalar substâncias que farão parte da biosfera terrestre, os seres vivos também produzem, descartam e excretam substâncias que serão inseridas no ambiente. Esse material pode entre outras coisas levar a contaminação do solo e das águas com esses resíduos (DOVERS; BUTLER, 2015).

Diante dessa relação evidente, o homem também desempenha um papel relevante para a transformação da biosfera, devido ao impacto decorrente do elevado crescimento populacional e a adoção de padrões de consumo insustentáveis, originados a partir de meados do século XX (SANTOS; WALKER; DIAS, 2014).

As tendências marcantes que determinam a escala e o ritmo das mudanças ambientais induzidas pelo homem, na era atual conhecida como Antropoceno, são impulsionadas por três fatores-chave: i) padrões insustentáveis de consumo dos recursos; ii) desenvolvimento tecnológico, que determina o efeito de um determinado nível de atividade econômica no meio ambiente; iii) o crescimento da população mundial (WHITMEE et al., 2015).

No último século, o mundo registrou um declínio sem precedentes nas taxas de mortalidade, o que levou ao aumento da população mundial. Assim, o aumento da expectativa de vida tornou-se uma das maiores conquistas da humanidade; no entanto, as doenças relacionadas ao envelhecimento como a fragilidade, o câncer de pulmão, mama e cólon, além de doenças cardiovasculares, síndrome metabólica, osteoporose e osteopenia, constituem um desafio cada vez maior para indivíduos, famílias e para sistemas sociais e econômicos, aumentando assim a carga sobre os sistemas de saúde (LUNENFELD; STRATTON, 2013).

Trabalhos publicados projetam que dentro de 50 anos, a população tende a aumentar em 35%, alcançando cerca de 9,5 bilhões de habitantes. Ao mesmo tempo, a renda per capita global e o produto interno bruto (PIB) deverão aumentar 140%; conseqüentemente, o poder de compra e o consumo de alimentos, biocombustíveis e medicamentos são projetados aumentar. Associado a esses fatores, a dominação humana dos ecossistemas globais através do aumento na demanda por alimentos e energia, poderão ocasionar impactos ambientais que serão mais visíveis nas vias navegáveis costeiras (TILMAN, 2014).

Por outro lado, esse padrão de consumo contribuiu para o desenvolvimento científico e tecnológico, que é responsável pela produção de resíduos de características cada vez mais complexas e em quantidades cada vez maiores como tablets, smart phones, telas planas e outros, que constituem uma parte significativa dos resíduos urbanos (SANTOS; WALKER; DIAS, 2014).

Uma outra fonte importante de resíduos urbanos e industriais além dos eletroeletrônicos e plásticos em geral é a de origem medicamentosa, pois evidências na literatura já demonstram a ocorrência de vários produtos farmacêuticos no ambiente marinho, como no Mar Mediterrâneo, incluindo amoxicilina, lidocaína, citalopram, tramadol, entre outros (ALYGIZAKIS et al., 2016).

Além desse achado, em um estudo conduzido por HUERTA et al., (2016), para determinação de um amplo espectro de fármacos e disruptores endócrinos presentes em biofilme do rio Segre na Espanha, que era impactado por uma estação de tratamento de efluentes, foram detectados cinco compostos disruptores endócrinos e sete fármacos nas amostras de águas residuais, cujas concentrações chegavam até 100 ng.g<sup>-1</sup>.

Diversos outros trabalhos disponíveis na literatura já avaliaram o impacto de resíduos medicamentosos no ambiente, seja ele aquático ou terrestre, como no

trabalho publicado por BORRELY et al. (2012), que avaliou a contaminação das águas por resíduos de cloridrato de fluoxetina e o trabalho de PEREIRA et al. (2012), que avaliou a ocorrência, o comportamento e os impactos ambientais provocados pela presença de antimicrobianos veterinários no solo.

Esses compostos podem desempenhar um papel na contaminação de alimentos e água potável, como por exemplo na presença de resíduos de substâncias químicas por adulteração ou não do leite de vaca, como os antimicrobianos, que podem representar um risco para a saúde humana, devido aos processos de hipersensibilidade, teratogênese, alteração da microbiota intestinal que pode prejudicar a sua ação gastromucoprotetora, além de propiciar a seleção de populações de bactérias altamente resistentes (PEREIRA; SCUSSEL, 2017).

## **2. REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1 A população no Brasil e no Mundo**

Segundo dados do Instituto Brasileiro de geografia e estatística (IBGE), a população brasileira alcançou a marca de 208 milhões de pessoas (BRASIL, 2018). Além dessa estimativa, a última projeção divulgada, prevê que a população brasileira alcance a marca de 228.286.347 habitantes até 2060 (IBGE, 2019). Esses dados refletem um aumento tanto na expectativa de vida da nossa população (OLIVEIRA, 2017). Além de um aumento no número de imigrantes e refugiados que chegam ao nosso país (WENTZEL, 2018).

A nível global, uma estimativa publicada pela Organização das Nações Unidas (ONU), prevê que a população mundial chegará a 9,7 bilhões de pessoas em 2050, um aumento de 26% em relação aos 7,7 bilhões atuais. Este estudo também aponta que o número de habitantes da África subsaariana vai dobrar. Além disso, prevê que a população mundial poderá chegar perto de 11 bilhões até 2100. O relatório "Perspectivas da população no mundo" confirma o envelhecimento da população mundial devido ao aumento da expectativa de vida e queda da fertilidade (G1, 2019).

Esse envelhecimento populacional é um fenômeno visto mundialmente, pois estima-se que em 2050, a expectativa de vida nos países desenvolvidos será de 87,5 anos para os homens e 92,5 anos para as mulheres. Já nos países em desenvolvimento, estima-se que será de 82 anos para homens e 86 para mulheres (FELIX, 2007). Espera-se que o Brasil, até 2025, será o sexto país do mundo com o maior número de pessoas idosas (FELIX, 2007). As projeções também indicam que em 2050, a população brasileira será de 253 milhões de habitantes, a quinta maior população do planeta, abaixo apenas da Índia, China, EUA e Indonésia (MIRANDA; MENDES; DA SILVA, 2016).

### **2.2 O consumo dessa população**

O tamanho da população é apenas parte do problema, pois a questão é maior e mais complexa do que apenas o número de pessoas. Existem muitos fatores em jogo. Essencialmente, é o que está acontecendo dentro dessas populações, sua distribuição (densidade, padrões de migração e urbanização), sua composição (idade,

sexo e níveis de renda) e, mais importante, seus padrões de consumo, que são iguais, se não mais importantes do que apenas números (DOVERS; BUTLER, 2015).

Embora a pobreza e a degradação ambiental estejam intimamente inter-relacionadas, são os padrões insustentáveis de consumo e produção, principalmente nos países desenvolvidos, que são ainda mais preocupantes. O impacto ambiental de todo esse consumo é enorme. Culturalmente, considera-se uma parte normal da vida comprar, comprar e consumir, esforçar-se continuamente para possuir uma casa maior ou um carro mais rápido, todos frequentemente promovidos como sinais de sucesso. Pode ser bom participar da cultura de consumo e valorizar bens materiais, mas em excesso está prejudicando tanto o planeta quanto nosso bem-estar emocional. O impacto ambiental de todo esse consumo é enorme. A produção em massa de bens, muitos deles desnecessários para uma vida confortável, está usando grandes quantidades de energia, criando excesso de poluição e gerando enormes quantidades de lixo (DOVERS; BUTLER, 2015).

### **2.3 O consumo de medicamentos no Brasil e no Mundo**

De acordo com o relatório do *Institute for Healthcare Informatics Report Global Medicines use in 2020*, o volume de medicamentos utilizados globalmente chegará a 4,5 trilhões de doses e custará US \$ 1,4 trilhão até 2020 - um aumento de 30% nas despesas em relação a 2015. Segundo o mesmo relatório, o Brasil se tornará um dos 5 maiores mercados consumidores de medicamentos em todo o mundo (AITKEN; KLEINROCK, 2015).

Ainda, segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), mais de 50% de todos os medicamentos são incorretamente prescritos, dispensados e vendidos; e mais de 50% dos pacientes os usam incorretamente. Além disso, mais de 50% de todos os países não implementam políticas básicas para promover o uso racional de medicamentos. A situação é pior em países em desenvolvimento, com menos de 40% dos pacientes no setor público e menos de 30% no privado sendo tratados de acordo com diretrizes clínicas (BRASIL, 2012a).

## **2.4 O desenvolvimento científico e tecnológico**

A revolução industrial possibilitou um conseqüente avanço científico e tecnológico, que permitiu a diversos países desenvolver técnicas e produtos que utilizam-se de diversos materiais como é o caso do emprego de grafeno para a dessalinização da água (GOH; ISMAIL, 2014).

Esse avanço científico e tecnológico também ocorreu na área da saúde, quando a medicina moderna sofreu uma enorme guinada a partir da descoberta da penicilina em 1943 (GAYNES, 2017). A partir desse momento, a indústria farmacêutica se reinventa ano após ano buscando alternativas para o desenvolvimento de novos produtos com a terceirização de P & D, com o licenciamento e colaboração de compostos em prova de princípio e biológicos de Fase II, com o reaproveitamento de grandes compostos de sobras farmacêuticas e medicamentos órfãos, além do aprimoramento das drogas já existentes (KU, 2015).

Todo esse processo de evolução torna-se necessário para sustentar a demanda de uma sociedade que está em grande expansão e em processo de envelhecimento. Principalmente porque nessa fase da vida a tendência é aumentar o consumo de produtos relacionados a saúde, principalmente os medicamentos (PAN et al., 2013).

Embora essas descobertas tenham melhorado as condições de saúde da população em geral, elas também trouxeram algumas desvantagens para a sociedade, devido a geração de resíduos de medicamentos com características cada vez mais complexas que acabam parando no ambiente e causando problemas (PRESTINACI; PEZZOTTI; PANTOSTI, 2015), (YUAN et al., 2016).

## **2.5 O papel do medicamento e sua relação com a Saúde Pública**

### **2.5.1 Definição de medicamento**

Existe na literatura três termos, que estão intimamente relacionados para o entendimento do que seja o medicamento:

#### **l) Fármaco**

Os fármacos são substâncias químicas cuja estrutura apresenta propriedades físico-químicas, permitindo que os mesmos provoquem modificações em locais, sítios,

biofases ou receptores específicos localizados na célula ou no meio ambiente celular (OLIVEIRA JÚNIOR, 2012).

## II) Droga

Segundo o *National Institutes of Health* (NIH, 2019a), uma droga é qualquer substância, que não seja alimento, que é usada para prevenir, diagnosticar, tratar ou aliviar sintomas de uma doença ou condição anormal. Também se refere a uma substância que altera o humor ou a função do corpo, ou que pode ser viciante ou formadora de hábito, especialmente um narcótico.

## III) Medicamento

Ainda de acordo com a mesma instituição, medicamento refere-se às práticas e procedimentos utilizados para a prevenção, tratamento ou alívio de sintomas de doenças ou condições anormais. Este termo também pode se referir a uma droga legal usada para o mesmo fim (NIH, 2019b).

Além dos conceitos anteriores, segundo o Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira, o medicamento é o produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, que contém um ou mais fármacos e outras substâncias excipientes, que auxiliam na adequada apresentação e funcionalidade da formulação, sendo o insumo farmacêutico ativo, a substância química ativa, fármaco, droga ou matéria-prima que tenha propriedades farmacológicas com finalidade medicamentosa utilizada para diagnóstico, alívio ou tratamento, empregada para modificar ou explorar sistemas fisiológicos ou estados patológicos em benefício da pessoa na qual se administra (BRASIL, 2012b).

### 2.5.2 O efeito dos medicamentos sobre o organismo humano

Os medicamentos possuem atividade biológica, sendo compostos desenhados e obtidos quimicamente com o propósito de alterar funções biológicas, no âmbito do diagnóstico médico, da profilaxia e do tratamento de doenças. Possuem elevada biodisponibilidade, pelo que estão sempre disponíveis para exercer sua atividade biológica. Possuem uma elevada potência farmacológica, pelo que pequenas quantidades podem já exercer efeitos assinaláveis. Em geral são lipofílicos, o que lhes permite atravessar membranas biológicas e assim serem mais facilmente absorvidos. São resistentes a biotransformação, para poderem atuar 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 (NUNES, 2010).

### 2.5.3 O caminho percorrido pelo fármaco no corpo até a sua eliminação

Para que o fármaco possa desempenhar o papel ao qual se destina, inicialmente ele deve entrar no organismo, em seguida passa por alguns processos até ser eliminado do corpo. De forma didática os processos foram divididos em 4 etapas, que podem ocorrer de forma concomitante, sendo elas: liberação, absorção, distribuição, biotransformação e excreção (OLIVEIRA JÚNIOR, 2012).

Na etapa inicial ocorre a liberação do insumo farmacêutico ativo a partir de uma formulação, que passa por um processo de dissolução. As propriedades físico-químicas que contribuem para a solubilidade dos fármacos incluem sua estrutura complexa, tamanho, peso molecular, lipofilicidade, formação de pontes de hidrogênio do composto ao solvente, pontes de hidrogênio intramolecular, pontes de hidrogênio intermolecular, cristalinidade, formas de polimorfismo, estado de carga iônica, pH e forma de sal (GUPTA; KESARLA; OMRI, 2013).

Uma vez que ocorreu a dissolução, as moléculas do medicamento devem passar pelas membranas permeáveis das células que revestem o trato gastrointestinal para alcançar a corrente sanguínea. Dependendo de suas propriedades físico-químicas, as drogas serão absorvidas por difusão passiva ou transporte mediado por transportadores através dessas membranas (SAKAI, 2008).

Na fase seguinte, a absorção ocorre a partir do seu local de administração e permite a entrada deste composto na corrente sanguínea. A taxa e a extensão da absorção dependem da via de administração, da formulação e de propriedades químicas da droga. Os fatores fisiológicos também podem afetar o local de absorção (LIN; WONG, 2017).

Por exemplo o ambiente ácido, a presença de alimentos no estômago, a solubilidade, outras propriedades químicas da droga e o efeito a exposição inicial aos processos metabólicos no fígado podem reduzir a quantidade de droga, que atinge a circulação sistêmica após administração oral, reduzindo assim a biodisponibilidade do fármaco. Portanto, quando uma droga é absorvida pelo trato gastrointestinal, ela deve atravessar o fígado antes de entrar na circulação sistêmica (FRANKEN et al., 2016).

Uma vez que a droga é absorvida e chega a corrente sanguínea, ela pode ser transportada por todo o corpo, em seguida pode deixar a corrente sanguínea e se dispersar nos tecidos e fluidos intracelulares, onde pode ligar-se reversivelmente a receptores. Pois, enquanto algumas moléculas podem estar interagindo com receptores nas membranas celulares ou dentro das células, outras podem se mover de volta para a corrente sanguínea (UPADHYAY, 2014).

A entrega de uma droga da corrente sanguínea ao local de ação depende principalmente do fluxo sanguíneo, da permeabilidade capilar, do seu grau de ligação às proteínas sanguíneas e teciduais e a relativa lipossolubilidade da droga (SAKAI, 2008).

Por fim, as drogas podem ser eliminadas do corpo inalteradas através dos rins e da bile, ou podem sofrer alterações químicas que lhes permitam ser mais facilmente excretadas. Este processo é chamado de biotransformação ou metabolismo. Para isso, qualquer coisa absorvida pelo trato gastrointestinal entra diretamente na circulação porta que alimenta o fígado. Este órgão é adaptado para eliminar toxinas do corpo e é o importante local para o metabolismo de drogas, porém algumas drogas específicas podem sofrer biotransformação em outros tecidos incluindo parede intestinal, pulmões, rins e plasma (MCDONNELL; DANG, 2013).

Os rins também desempenham um importante papel na excreção de drogas, que algumas vezes não podem ser eficientemente excretadas por serem altamente lipossolúveis, dessa forma atravessam prontamente membranas, e assim são reabsorvidas nos últimos estágios de filtração (VINCENT, 2017).

Para contornar esse fato, antes de passar pelos rins, os compostos devem ser metabolizados no fígado, para compostos mais solúveis em água sendo assim removidos. Existem dois tipos de processos metabólicos que os medicamentos sofrem no fígado, sendo que a maioria sofre um ou ambos os tipos de reações (MCDONNELL; DANG, 2013).

A) No primeiro, as drogas tornam-se mais polares através das reações de fase I, conhecidas como oxidação-redução ou hidrólise. Essas reações utilizam enzimas metabólicas, na maioria das vezes o sistema enzimático do citocromo P450, para catalisar a biotransformação (MCDONNELL; DANG, 2013).

B) No segundo, reações de fase II, ocorre a conjugação com outra molécula mais solúvel em água. A droga é associada a outra substância, como o ácido glucurônico, ácido sulfúrico, ácido acético ou um aminoácido. O resultado é um

composto mais solúvel em água que é facilmente excretado pelos rins. Estes metabolitos são na maioria das vezes terapeuticamente inativos. Alguns agentes são inicialmente administrados como um composto inativo (pró-fármaco) para melhorar a disponibilidade ou reduzir os efeitos colaterais. O metabolismo converte o pró-fármaco em ativo (FERNANDEZ et al., 2011).

Finalmente, as moléculas de drogas na corrente sanguínea que não estiverem vinculadas à albumina sofrem filtração glomerular. Quando os medicamentos não forem convertidos em compostos solúveis em água no fígado, eles são susceptíveis de serem reabsorvidos de volta para a corrente sanguínea no final do processo de filtração, e irão percorrer o corpo novamente. Se eles são solúveis em água, acabarão sendo excretados na urina ou fezes (SAKAI, 2008).

## **2.6 O ciclo de vida dos medicamentos no ambiente**

Ao longo dos múltiplos caminhos percorridos no corpo, os fármacos podem sofrer mudanças em suas estruturas e em seguida serem eliminados. Assim alcançam uma disposição final, seja em um curso hídrico ou sobre o solo. Nesse momento, eles podem sofrer reações que alteram a sua estrutura e características.

### **2.6.1 Principais reações de decomposição dos medicamentos**

Dependendo das suas propriedades e dos fatores extrínsecos e intrínsecos, as reações relacionadas a seguir podem ocorrer e causar perda ou redução da atividade do fármaco. Em geral, essas reações não fornecem provas visuais ou olfativas óbvias da sua ocorrência (BRASIL, 2012c).

#### **i) Hidrólise**

Ésteres, amidas, lactonas, lactamas e iminas são os grupamentos funcionais mais suscetíveis a hidrólise. As ligações lactama e azometina (ou imina) em benzodiazepínicos são também sensíveis à hidrólise. A presença de água ou umidade é condição fundamental para ocorrência dessa reação que pode ser catalisada pelo pH, pela presença de cátions divalentes em soluções de baixos valores de pH e pela temperatura (QIU et al., 2017).

## ii) Oxidação

As estruturas moleculares mais suscetíveis à oxidação são os grupos hidroxila ligados diretamente a um anel aromático (fenol e derivados como catecolaminas e morfina), dienos conjugados (retinol/vitamina A e ácidos graxos insaturados), anéis heterocíclicos aromáticos, derivados nitrosos, nitrito e aldeídos (presentes nos flavorizantes). Os produtos de oxidação em geral não têm atividade e, apesar de alguns serem coloridos, podem não ser visíveis, dependendo da diluição. A oxidação é favorecida pelo pH, quando esse é mais alto que o ótimo, na presença de íons de metal pesado polivalente, como cobre e ferro, e exposição ao oxigênio e à radiação UV (MACHADO et al., 2015).

## iii) Decomposição fotoquímica

A exposição à radiação UV pode causar oxidação (foto-oxidação) e/ou quebra de ligação covalente (fotólise). Nifedipino, nitroprussiato, riboflavina e fenotiazinas são muito lábeis à foto-oxidação. Em compostos suscetíveis, a energia fotoquímica produz radicais livres, intermediários reativos, que podem perpetuar reações em cadeia. São catalisadores da fotólise a presença de metais divalentes e a temperatura (AHMAD et al., 2016).

## iv) Racemização

É a conversão de um fármaco em um isômero óptico (enantiômero), que resulta na mistura de ambos, muitas vezes acompanhada por perda de atividade terapêutica. A reação ocorre com moléculas que apresentam carbonos assimétricos e pode ter como catalisadores a presença de luz, alterações de pH, tipo de solvente, entre outros (HUNT, 2019).

## Outras reações

Reações de decomposição mais específicas e incomuns que as anteriores podem ocorrer e também acarretar perda de eficácia dos princípios ativos, como epimerização (p. ex., tetraciclina), descarboxilação (p. ex., carbenicilina dissódica, ácido carbenicilínico livre, ticarcilina dissódica e ácido ticarcilínico livre) e desidratação (tetraciclina) (BRASIL, 2012b).

## 2.7 O problema dos resíduos de medicamentos no ambiente

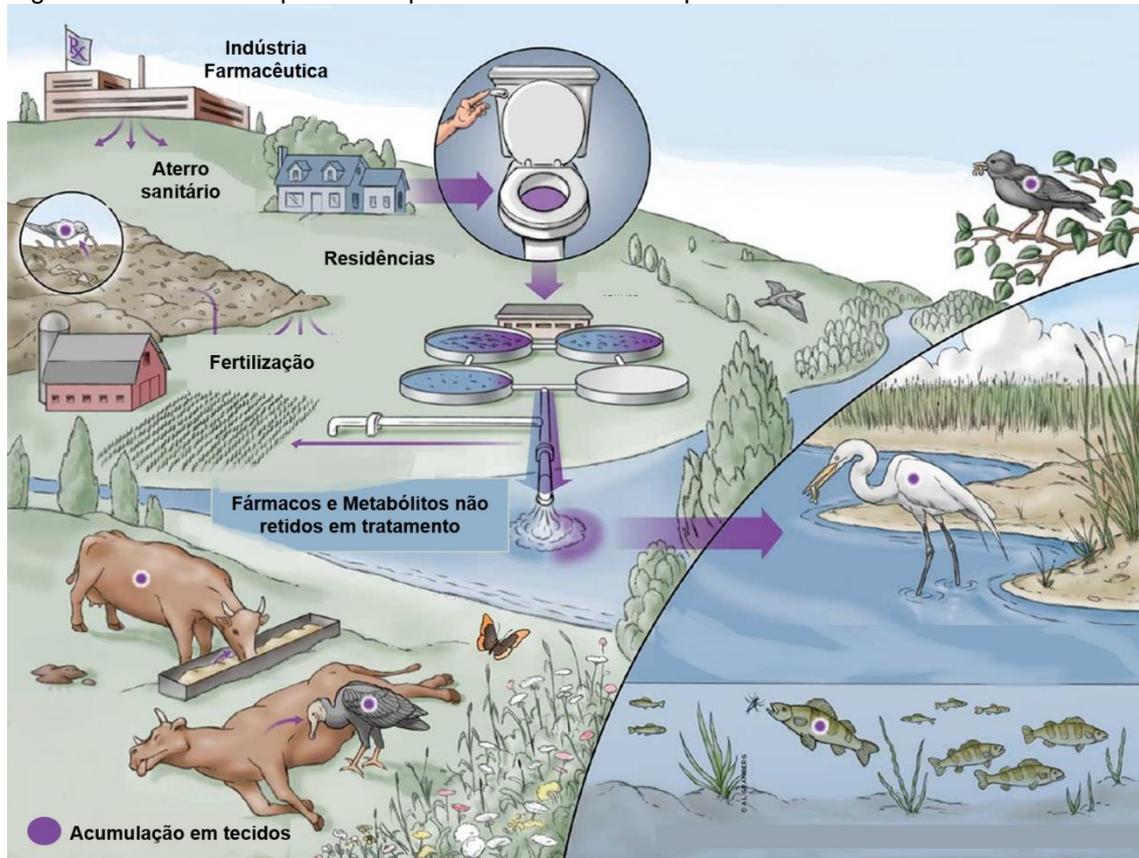
Diversos materiais tiveram um aumento de demanda nos últimos anos. Porém, esse aumento levou a uma maior exposição a diversas substâncias químicas. Como

exemplo, os “aditivos” contidos em produtos plásticos, que melhoram as propriedades do polímero e prolongam sua vida útil, apresentam potencial que é amplamente documentado na literatura. Estes aditivos podem potencialmente migrar e indesejavelmente levar a exposição humana via contato dos alimentos com esses materiais, como nas embalagens (HAHLADAKIS et al., 2018).

Uma outra fonte de contaminação bastante discutida na literatura, que apresenta risco sanitário importante é a de origem medicamentosa, pois na maioria das vezes a medicação vencida ou não utilizada na casa das pessoas, é normalmente descartada em lixo doméstico, no esgoto sanitário ou em certos casos devolvidos ao sistema público de saúde (BELLAN et al., 2012).

Com o aumento da população e da demanda por medicamentos, a produção industrial, o consumo hospitalar, doméstico, agrícola, além da excreção ou o descarte no ambiente tendem a aumentar com o passar dos anos, (Figura 1.1), e isso constitui um risco a saúde pública e aos animais que compõem o ecossistema (NARVAEZ V.; JIMENEZ C., 2012).

Figura 0.1: O caminho percorrido pelos medicamentos a partir de sua entrada no meio ambiente.



Fonte: Adaptado de SCUDELLARI, (2015).

## **2.8 Legislação relacionada aos resíduos de medicamentos**

Atualmente, a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (EPA), que é uma agência federal do governo, encarregada de proteger a saúde humana e o meio ambiente: ar, água e terra, não regula nem mesmo um único medicamento humano na água potável. Existe uma lista da EPA, não regulamentada, de poluentes que podem tornar a água não segura para uso, que inclui oito hormônios e um antibiótico (SCUDELLARI, 2015).

Já a União Europeia estabelece um quadro de ação comunitária no domínio da política da água através da Diretiva 2000/60/CE. Ela estipula que “os Estados Membros” devem levar em conta o princípio da recuperação dos custos dos serviços hídricos, incluindo os custos ambientais e custos de recursos, em conformidade com “o princípio do poluidor-pagador”. Seguindo a diretiva, a Alemanha optou por proibir ou controlar o uso de determinados poluentes, a fim de impedi-los de entrar nos fluxos de águas residuais. Eles fazem isso através de regulamentação, meios técnicos ou outros, com pesadas multas por descumprimento dos regulamentos (VALERO; PAJARES; SÁNCHEZ, 2018).

No Brasil, a Lei nº 12.305/10 institui a Política Nacional de Resíduos Sólidos (PNRS), permitindo o avanço necessário ao País no enfrentamento aos principais problemas ambientais, sociais e econômicos decorrentes do manejo inadequado dos resíduos sólidos. Essa lei prevê a prevenção e a redução na geração de resíduos, tendo como proposta a prática de hábitos de consumo sustentável e um conjunto de instrumentos para propiciar o aumento da reciclagem e da reutilização dos resíduos sólidos (com valor econômico) e a destinação ambientalmente adequada dos rejeitos (aquilo que não pode ser reciclado ou reutilizado) (BRASIL, 2010a).

## **2.9 Como é feito o monitoramento dos medicamentos no ambiente**

A presença de contaminantes farmacêuticos em águas subterrâneas, águas superficiais (lagos, rios e córregos), água do mar, estações de tratamento de águas residuais e solos tem sido documentada em todo o mundo (PATEL et al., 2019). Diante desse achado, diversos métodos são empregados para realizar o monitoramento desses contaminantes em amostras ambientais. Esses métodos serão apresentados posteriormente nos resultados.

## 2.10 O impacto desses resíduos de fármacos ao ambiente e a saúde do homem

Uma vez no ambiente, os medicamentos são transformados e transferidos entre diferentes compartimentos, dependendo da natureza dos compostos e das características do compartimento hospedeiro (MUDGAL et al., 2013). A exposição crônica humana a baixos níveis de medicamentos pode ocorrer através da água potável, por meio de resíduos nas culturas de folhas, culturas de raízes, produtos da pesca, produtos lácteos e carne (MUDGAL et al., 2013).

Os mecanismos de transformações e transferências no ambiente levam à exposição da biota e constituem um risco potencial para os ecossistemas. Embora a avaliação científica dos efeitos ecotoxicológicos dos medicamentos nos organismos sejam menos desenvolvidos que dos pesticidas, torna-se cada vez mais claro que alguns medicamentos, em particular anti-parasitídeos, anti-micóticos, antibióticos e (xeno) estrógenos, apresentam riscos ambientais em cenários de exposição específicos (MUDGAL et al., 2013).

Exemplos de efeitos ecotoxicológicos incluem o contraceptivo oral etinilestradiol, que causa efeitos de feminização em peixes machos, prejudicando assim a reprodução das populações de peixes expostas ao fármaco (PATEL et al., 2019). Além deste, existem relatos dos efeitos de vários antibióticos em bactérias e algas ambientais (DANNER et al., 2019).

Em um estudo europeu, foram observadas mudanças no comportamento de peixes em lagos de criação pela exposição ao fármaco ansiolítico Oxazepam (SOCIETY OF ENVIRONMENTAL TOXICOLOGY AND CHEMISTRY EUROPE, 2015). Em outro trabalho, os efeitos do antiparasitário Ivermectina sobre a fauna de esterco foram avaliados, mas não chegou-se a uma conclusão (ADLER et al., 2016). Além desses estudos, outro trabalho observou que em 10 anos houve um declínio de três espécies de abutres do Sul da Ásia, devido ao envenenamento por resíduos de diclofenaco nas carcaças do gado que eles consomem (WATSON, 2007) (SHORE et al., 2014).

Para os humanos, os possíveis impactos são menos claros do que para o meio ambiente, mas há preocupações em relação a certos tipos de moléculas, como os antibióticos, os anti-parasitários, os anti-micóticos e anti-cancerígenos, que são grupos de fármacos especialmente destinados a matar o seu organismo-alvo ou células-alvo e podem revelar-se os mais importantes compostos farmacêuticos que

afetam a saúde de humanos através da exposição ambiental, mesmo que até à data não haja provas claras de efeitos na saúde humana (MUDGAL et al., 2013).

### 3. JUSTIFICATIVA

Existe uma relação evidente entre os seres vivos e seu papel na manutenção dos ecossistemas que dão suporte a vida. O homem dentre todos os seres, se desenvolveu a um certo nível, que passou a dominar todos os ecossistemas. Porém, levando-se em conta toda a história da humanidade, a dominação e a exploração dessas áreas tem causando um sério impacto aos sistemas de manutenção da vida, seja pelo consumo de recursos ou com a produção de resíduos que causam impacto na saúde dos seres vivos. Dentre os resíduos que chegam ao meio ambiente, os fármacos despertaram grande preocupação pelo aumento de sua presença, além de que eles possuem um elevado potencial para interferir na saúde dos seres vivos, uma vez que foram desenvolvidos para alterar funções biológicas. Diante desses fatos, torna-se essencial para a indústria farmacêutica e para a população em geral, uma vez que enquanto uma é a produtora dos fármacos a outra é a consumidora final desses produtos, o conhecimento dos impactos causados a saúde pública e ao meio ambiente devido à presença desses compostos no ambiente. Assim, com a posse desse conhecimento pode-se agir de forma a reduzir esse impacto ou buscar maneiras de eliminar ou controlar a sua entrada nos diversos compartimentos ambientais.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo geral**

O presente trabalho tem como objetivo geral avaliar o conhecimento científico atual para obter a resposta se existe algum impacto a saúde pública devido a presença de medicamentos e seus metabólitos no meio ambiente.

### **4.2 Objetivos específicos**

Avaliar o impacto da população e do consumo na produção e descarte inadequado de resíduos de medicamentos no ambiente

Analisar a relação entre os medicamentos e seus metabolitos mais encontrados no ambiente e as alterações sofridas pelas espécies não-alvo

Discutir as metodologias utilizadas para a avaliação da interação desses medicamentos com os animais.

Analisar a situação atual com relação a contaminação da biota e do meio ambiente.

## 5. METODOLOGIA

Neste trabalho foi empregada uma revisão na literatura, abordando o problema sob o ponto de vista qualitativo para responder o questionamento, “MEDICAMENTOS E POLUIÇÃO AMBIENTAL: O CONHECIMENTO ATUAL SOBRE SEU IMPACTO NA SAÚDE PÚBLICA”. A base de dados foi o levantamento bibliográfico e do arcabouço legal existente (normas e leis).

Na primeira etapa foi realizada uma revisão dos principais artigos, livros, sites, normas e leis nacionais e internacionais relacionados a resíduos dos medicamentos presentes no ambiente. A Organização Mundial de Saúde e o FDA também foram citados por apresentarem matérias e recomendações sobre este tema.

Na segunda etapa as informações obtidas foram analisadas e seguiu-se com avaliações de acordo com os objetivos específicos propostos. Outras informações relevantes para entender-se a relevância do problema também foram apresentadas ao longo do texto.

A revisão bibliográfica foi realizada a partir de livros, artigos científicos, teses, além de normas e leis nos idiomas português e inglês, utilizando-se os seguintes descritores: “medicines and environment”, “environmental pollution”, “pharmaceutical products on marine and terrestrial and air”, “clinical consequences and ageing”, “what is a medicine”, “drug”, “medicines and health”, “kidneys and drugs”, “drugs absorption, distribution and excretion”, “cytochrome P450 system”, “drug metabolism”, “phase I and phase II reaction”, “research and innovation”, “sustainable development and economics”, “post industrial society and environment”, “technology and material the state-of-the-art”, “penicillin discovery and clinical use”, “recent pharma model”, “plastics chemical additives and migration”, “critical analysis regulation”, “drug waste”, “medicinal products risks and environmental effects”, “pharmaceutical sources on environment”, “human and planetary health”, “health care demand increases”, “impact”, “population”, “production”, “medical waste”, “drug residues”, “pharmaceutical wastes and ambiental injury”, “rational prescription”, “waste management”, “medicine waste”, “environmental impact”, “população mundial”, “projeções da população no brasil e no mundo”, “consumo de medicamentos”, “envelhecimento da população”, “sociedade de consumo contemporânea”, “crescimento populacional e padrões de consumo”, “desenvolvimento tecnológico e a produção de resíduos”, “resíduo de origem medicamentosa”, “presença de fármacos no solo”, “contaminação da água

com resíduos de medicamentos”, “excreção de fármacos”, “gerenciamento de resíduos”, “gerenciamento de resíduos farmacêuticos”, “descarte de medicamentos”, “consumo de medicamentos no Brasil”, “prescrição de medicamentos”, “prescrição racional”, “apresentação farmacêutica”, “política sobre medicamentos”, “política de resíduos”, “competências regulatórias da política de medicamentos”, “impacto ambiental”, “química farmacêutica”, “toxicologia”, “ecotoxicologia”, “tratamento e disposição final de resíduos”, “tratamento e disposição final de resíduos de medicamentos”. O período considerado para as publicações foi entre 2005 e 2019.

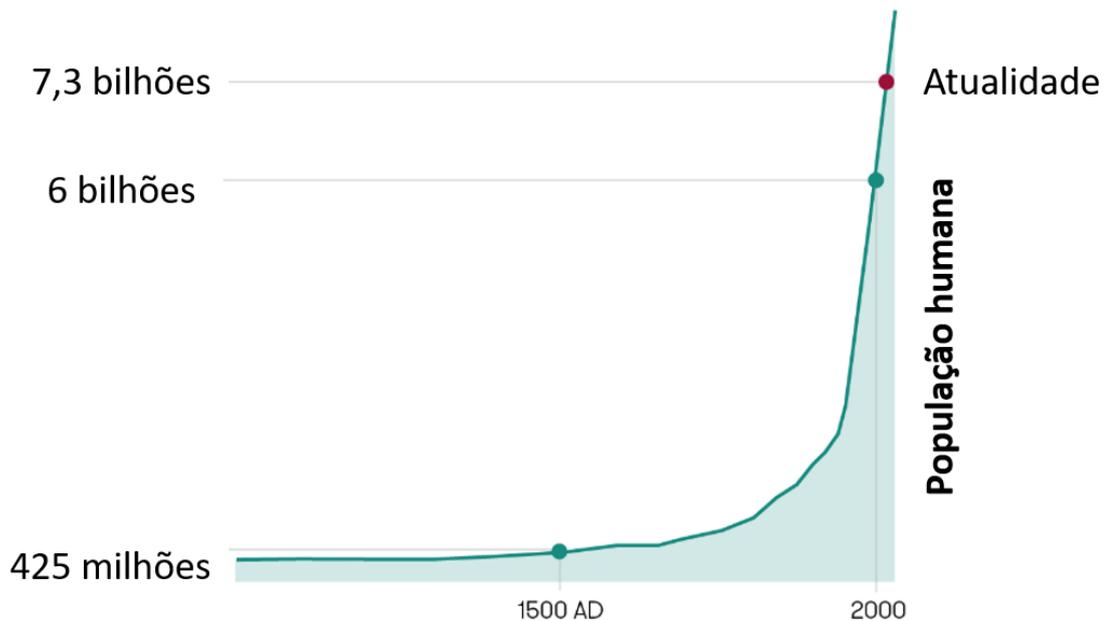
O levantamento foi realizado por meio de consultas em bases de dados disponibilizadas nas seguintes plataformas e Websites: Portal Science Direct (<https://www.sciencedirect.com/>), Portal Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Science.gov (<https://www.science.gov/>), NIH dictionary (<http://www.cancer.gov/dictionary>), JURN (<http://www.jurn.org>), NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>), Google Acadêmico ([www.google.com.br](http://www.google.com.br)), Scielo (<https://www.scielo.org/>), WHO (<https://www.who.int/>), IBGE (<https://ibge.gov.br/>). Foram utilizados filtros para os documentos e artigos cruzando informações de resíduos dos medicamentos, poluição ambiental e saúde pública.

## 6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 6.1 A população, o consumo e o desenvolvimento tecnológico

Os seres humanos são criaturas notáveis, desde seu humilde começo em pequenos grupos na África, evoluíram ao longo de milênios para colonizar quase todas as áreas do planeta. Eles são espertos, resilientes e adaptáveis – talvez um pouco adaptáveis demais. Em 2015, a população mundial alcançou mais de 7,3 bilhões de pessoas (Figura 4.1) (ROSER, 2019).

Figura 0.2: O crescimento exponencial da população mundial nos últimos cem anos.



Fonte: Adaptado de ROSER, (2019).

Assim, são mais de sete bilhões e trezentos milhões de corpos que precisam ser alimentados, vestidos, mantidos quentes, idealmente nutridos e educados, que embora estejam consumindo recursos, também estão produzindo grandes quantidades de lixo, e esses números continuam crescendo. As Nações Unidas estimam que a população mundial chegará a 9,2 bilhões até 2050 (DOVERS; BUTLER, 2015).

O mais intrigante é que durante a maior parte de sua existência, a população humana cresceu muito lentamente, controlada por doenças, flutuações climáticas e outros fatores sociais. Então, demorou até 1804 para chegar a 1 bilhão de pessoas.

A partir de então, melhorias contínuas em nutrição, medicina e tecnologia levaram essa população a aumentar rapidamente (DOVERS; BUTLER, 2015).

Além disso, esse crescimento também vem acompanhado de um envelhecimento gradativo dessa população e isso acaba contribuindo cada vez mais para o aumento do consumo de recursos que se tornarão resíduos posteriormente. De acordo com dados extraídos da literatura, tanto a população brasileira como a mundial tendem a uma taxa de crescimento ao longo dos anos (G1, 2019).

Neste contexto, as populações da China, Índia, países no continente africano e outros países em desenvolvimento como o Brasil, continuam a aumentar, exigindo cada vez mais recursos naturais e financeiros, além de alimentos, medicamentos e combustíveis para sustentar esse crescimento (UNIÃO EUROPÉIA, 2014). Essa situação torna-se crítica, pois existe uma impossibilidade do consumo em expansão em todo o mundo devido aos recursos limitados do planeta (BALATSKY; BALATSKY; BORYSOV, 2015).

Do lado positivo, essa situação trouxe avanços na ciência médica e tecnologia, na medicina e saúde pública, juntamente com uma maior consciência sobre nutrição e higiene pessoal, que pavimentou o caminho para o aumento da expectativa de vida globalmente nas últimas décadas. Contudo, esse crescimento acabou sobrecarregando a estrutura socio-econômica de muitos países em termos de custos associados aos cuidados de saúde e bem-estar dessa população (MAJUMDER et al., 2017).

Com isso, mudanças de longo alcance na estrutura e função dos sistemas naturais da Terra representam uma ameaça crescente a saúde humana. Uma vez que a civilização se desenvolveu com a exploração insustentável dos recursos da natureza, mas agora riscos substanciais dos efeitos de saúde pela degradação dos sistemas de suporte a vida natural ameaçam o futuro (WHITMEE et al., 2015).

Dentre as soluções para resolver o problema do crescimento populacional e das limitações ambientais temos: a) avanços nas tecnologias de produção de alimentos, purificação de água e engenharia genética, além da mudança dos combustíveis fósseis para fontes renováveis de energia; b) transição demográfica, com formas de abrandar ou parar o crescimento da população; c) educar as pessoas sobre suas ações e as consequências dessas ações, levando-as a uma mudança de comportamento e padrões de consumo (DOVERS; BUTLER, 2015).

## 6.2 A produção de resíduos de medicamentos

O crescimento populacional também trouxe diversas demandas, que acabaram por impulsionar o desenvolvimento científico e tecnológico (UNIÃO EUROPÉIA, 2014). Porém, apesar desse desenvolvimento promover uma melhoria em processos de produção, nos produtos e conseqüentemente na saúde dessa população, ele causou um aumento no consumo de matérias primas e recursos naturais, que leva a um aumento na produção de resíduos (UNITED NATIONS ENVIRONMENT PROGRAMME, 2010), (ROMEIRO, 2012).

Uma vez que os recursos estão se tornando cada vez mais escassos, tornou-se mais do que evidente, a necessidade urgente de reconfigurar os padrões de consumo, produção e desenvolvimento da sociedade atual (STADLER, 2004).

Além do crescimento populacional, essa grande quantidade de resíduos produzidos também é influenciada pela atividade econômica e pelo consumo. Assim, em países desenvolvidos são produzidos grandes quantidades de resíduos sólidos urbanos (resíduos alimentares, de origem medicamentosa, produtos embalados, bens descartáveis, eletrônicos usados etc.) e resíduos comerciais e industriais (ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2017).

Assim, o impacto de tantos seres humanos no meio ambiente assume duas formas principais: i) o consumo de recursos como terra, comida, água, ar, combustíveis fósseis e minerais; e ii) a produção de resíduos cada vez mais complexos como resultado do consumo, como poluentes do ar e da água, materiais tóxicos e gases de efeito estufa (DOVERS; BUTLER, 2015).

Dentre as principais fontes de contaminação química e de resíduos estão incluídos os pesticidas do escoamento agrícola; metais pesados, dioxinas associadas à reciclagem de eletrônicos; mercúrio; Latas de butilo; corantes mutagênicos, solventes, polímeros, retardadores de chama usados na fabricação de eletrônicos; além da poluição farmacêutica ou por drogas através da excreção na urina e descarte inadequado de medicamentos (UNITED NATIONS ENVIRONMENT PROGRAMME, 2013); (WHITMEE et al., 2015).

A grande questão é que torna-se difícil deixar de utilizá-los, pois diversos produtos químicos possuem um papel essencial na vida moderna, tornando-se indispensáveis principalmente em áreas como a medicina, agricultura e a produção de bens de consumo (WHITMEE et al., 2015).

Ao analisar-se a área médica, do total de resíduos gerados pelas atividades de assistência, cerca de 85% são resíduos não-perigosos, comparáveis ao lixo doméstico. Os 15% restantes são considerados materiais perigosos que podem ser infecciosos, químicos ou radioativos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

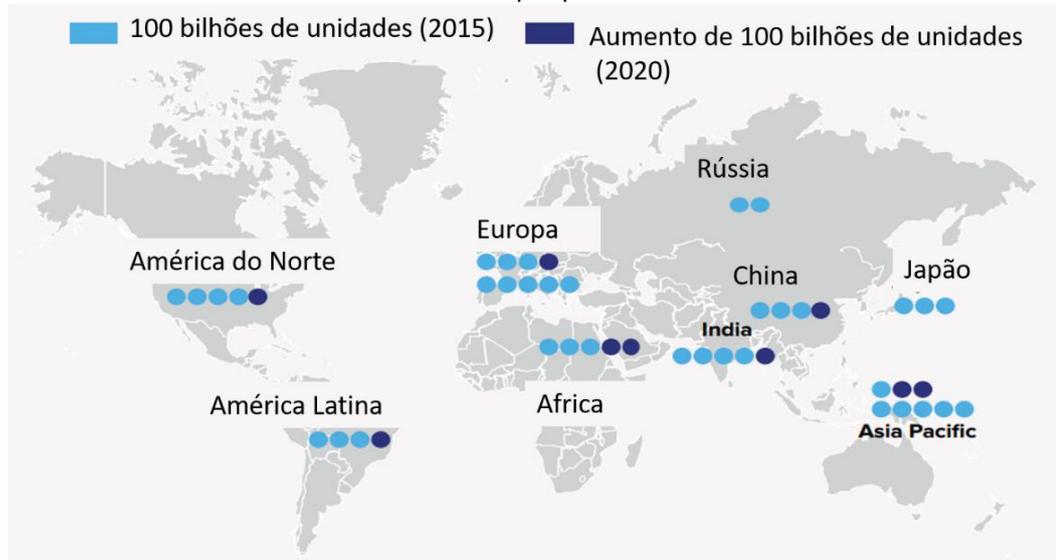
Dentre os perigosos, os medicamentos representam o principal componente do lixo hospitalar, pois seu consumo é constantemente aumentado devido ao número crescente de patologias a serem tratadas, ao maior acesso a serviços de saúde, bem como um processo mais frequente de auto-medicação. Esse aumento do consumo pode levar a um grande aumento na quantidade de resíduos de medicamentos presentes no ambiente, especialmente nos países em desenvolvimento (KÜMMERER, 2010), (WINDFELD; BROOKS, 2015).

Além do consumo hospitalar, os medicamentos também podem chegar ao meio ambiente de outras maneiras, como no descarte inadequado na pia ou banheiro, resíduos domésticos, excreção do corpo humano (como metabólitos ou mesmo composto), micção e defecação, e lavando-os da pele (cremes e pomadas) (RUHOY; DAUGHTON, 2007).

Diante desse contexto, o que precisa ser avaliado é que apesar das vantagens dos produtos farmacêuticos no tratamento de seres humanos e animais, essas vantagens devem superar suas desvantagens em poluir o ambiente, a fim de que esses produtos sejam considerados válidos na sua causa. Atualmente, tem-se observado que o uso dos medicamentos vem deixando a desejar, uma vez que a taxa de poluição dos ambientes por resíduos farmacêuticos está aumentando por todo o mundo (RAJBONGSHI; SHAH; SAJIB, 2016).

Já existem mais de 3000 ingredientes farmacêuticos ativos (IFA), que são autorizados no mercado da UE e mais de 4000 estão disponíveis em todo o mundo (TOURAUD et al., 2011). Com isso, o consumo anual de drogas em todo o mundo excede 1.000.000 de toneladas e está aumentando constantemente. Estima-se que em 2020 atinja 4,5 trilhões de doses, o que é 24% maior do que em 2015, tanto para medicamentos de prescrição quanto para medicamentos OTC. Assim, dentro dos próximos cinco anos mais de metade da população mundial viverá em países onde o uso de medicamentos excederá uma dose por pessoa por dia, (Figura 4.2) (AITKEN; KLEINROCK, 2015).

Figura 0.3: Doses de medicamentos consumidos por países em 2020.



Fonte: Adaptado de AITKEN; KLEINROCK, (2015).

Figura 0.4: Classificação global dos Países consumidores de medicamentos.

| Exhibit | 2010           | Index | Exhibit | 2015         | Index | Exhibit | 2020         | Index |
|---------|----------------|-------|---------|--------------|-------|---------|--------------|-------|
| 1       | U.S.           | 100   | 1       | U.S.         | 100   | 1       | U.S.         | 100   |
| 2       | Japan          | 22    | 2 ▲1    | China        | 27    | 2       | China        | 30    |
| 3       | ▲2 China       | 19    | 3 ▼1    | Japan        | 18    | 3       | Japan        | 14    |
| 4       | Germany        | 11    | 4       | Germany      | 10    | 4       | Germany      | 9     |
| 5       | ▼2 France      | 10    | 5       | France       | 8     | 5 ▲2    | Brazil       | 8     |
| 6       | Italy          | 7     | 6 ▲1    | U.K.         | 7     | 6       | U.K.         | 6     |
| 7       | U.K.           | 6     | 7 ▲3    | Brazil       | 6     | 7 ▲1    | Italy        | 5     |
| 8       | ▼3 Spain       | 6     | 8 ▼2    | Italy        | 6     | 8 ▼3    | France       | 5     |
| 9       | Canada         | 6     | 9       | Canada       | 5     | 9 ▲3    | India        | 5     |
| 10      | ▲1 Brazil      | 5     | 10 ▼2   | Spain        | 4     | 10 ▼1   | Canada       | 4     |
| 11      | ▲2 South Korea | 4     | 11 ▲4   | Venezuela    | 4     | 11 ▼1   | Spain        | 4     |
| 12      | Australia      | 3     | 12 ▲1   | India        | 4     | 12 ▲1   | Russia       | 3     |
| 13      | ▲1 India       | 3     | 13 ▲3   | Russia       | 3     | 13 ▲1   | South Korea  | 3     |
| 14      | ▼4 Mexico      | 3     | 14 ▼3   | South Korea  | 3     | 14 ▲2   | Mexico       | 2     |
| 15      | ▲12 Venezuela  | 3     | 15 ▼3   | Australia    | 3     | 15 ▲3   | Turkey       | 2     |
| 16      | ▲7 Russia      | 2     | 16 ▼2   | Mexico       | 2     | 16 ▼1   | Australia    | 2     |
| 17      | ▲1 Poland      | 2     | 17 ▲6   | Argentina    | 2     | 17 ▲3   | Saudi Arabia | 2     |
| 18      | ▲3 Turkey      | 2     | 18      | Turkey       | 2     | 18      | Poland       | 2     |
| 19      | ▼4 Switzerland | 2     | 19 ▼2   | Poland       | 2     | 19 ▼2   | Argentina    | 1     |
| 20      | ▼4 Netherlands | 2     | 20 ▲7   | Saudi Arabia | 1     | 20 ▲9   | Egypt        | 1     |

▲▼ Mudança no ranking nos últimos cinco anos. Notas: Classificação baseada em relação a US\$. Base em US\$ de Argentina e Venezuela com taxas de câmbio variáveis devido à hiperinflação. O índice reflete a comparação de gastos em constante de US\$ com os EUA. Fonte: Adaptado de AITKEN; KLEINROCK; NASS, 2016.

Ainda de acordo com dados extraídos em 2019, a partir do relatório sobre “Perspectivas para Medicamentos Globais até 2021”, o Brasil dará um salto no ranking de consumo mundial de medicamentos superando Reino Unido e França, ficando entre os cinco maiores mercados consumidores do mundo em 2020 (Figura 4.3). (AITKEN; KLEINROCK; NASS, 2016)

Diante de todo esse consumo, existe um impacto dos resíduos de medicamentos produzidos, excretados ou descartados de maneira Inadequada no ambiente. Pois uma vez descartados em lixo (descarga a céu aberto) atingem o solo e, mais tarde, o abastecimento de água (VALERO; PAJARES; SÁNCHEZ, 2018). Quando chegam ao lençol freático, as drogas e seus derivados de decomposição podem prejudicar o meio ambiente e a vida humana ou animal (KHAN; NICELL, 2015).

### **6.3A chegada do resíduo farmacêutico ao meio ambiente**

#### **6.3.1 A contaminação do solo**

Apesar da via de entrada de contaminantes de origem química no ambiente ser preferencialmente por intermédio das águas residuais, o solo também é uma importante fonte de resíduos de origem medicamentosa. Normalmente, a sua contaminação ocorre diretamente pela deposição de estrume contaminado, durante a utilização de fertilizantes (NUNES, 2010).

Além disso, através dos lixões e aterros sanitários, onde os resíduos de medicamentos provenientes de uso doméstico são depositados, o que pode levar a contaminação dos lençóis freáticos, que são grandes reservatórios de água potável, comprometendo desta forma a qualidade da água (GAMAR et al., 2018). Assim, a água desses reservatórios pode atingir os rios que captam água para a cidade, levando a um importante problema para a saúde pública (KOOPAEI; ABDOLLAHI, 2017).

#### **6.3.2 A contaminação das águas**

De acordo com dados do relatório da *International Joint Commission* (IJC), que é formada por representantes dos Estados Unidos e Canadá, apenas cerca da metade dos medicamentos e outros contaminantes emergentes são removidos por estações

de tratamento de esgoto, (Quadro 1) (WORDSWORTH et al., 2009). O impacto destas substâncias químicas na saúde das pessoas e no ambiente ainda não está claro. Embora, os compostos apareçam em níveis baixos, a vida aquática e os seres humanos não são expostos a um de cada vez, mas a uma mistura. O relatório conclui que é necessário um melhor tratamento da água, uma vez que cerca de 1400 estações de tratamento de águas residuais nos Estados Unidos e Canadá descarregam 4,8 bilhões de litros de efluentes tratados nas bacias dos grandes lagos todos os dias (BIENKOWSKI, 2013).

Quadro 1: Incidência de fármacos e outros produtos químicos em lagos de água potável nos EUA e Canadá.

| Classe de Medicamento/<br>Produto químico | Taxa de<br>remoção | Substâncias<br>encontradas | Frequência de<br>detecção |
|---|--------------------|----------------------------|---------------------------|
| Herbicida                                 | Baixa              | 1                          | Alta                      |
| Anticonvulsivante                         | Baixa              | 1                          | Alta                      |
| Antibiótico                               | Baixa              | 2                          | Alta                      |
| Antibacteriano                            | Baixa              | 1                          | Alta                      |
| Diclofenaco                               | Baixa              | 1                          | Alta                      |
| Cafeína                                   | Alta               | 1                          | Alta                      |
| Paracetamol                               | Alta               | 1                          | Alta                      |
| Estriol                                   | Alta               | 1                          | Alta                      |
| Triclosan*                                | Média              | 1                          | Alta                      |

Obs: Foram analisados 10 anos de dados de plantas de tratamento de águas residuais em todo o mundo para saber como removeram 42 compostos que estão crescendo cada vez mais nos grandes lagos. \*Composto bacteriano e antifúngico encontrado em alguns sabões, pastas de dentes e outros produtos de consumo, provou ser extremamente tóxico para as algas e pode atuar como disruptor hormonal em peixes. **Fonte: Elaborado a partir de BIENKOWSKI,(2013).**

O alcance da influência antropogênica é mais claramente evidenciado pelo seu impacto nos habitats mais remotos e inacessíveis da Terra. Segundo um estudo publicado na revista *Nature Ecology & Evolution* 1, em 2017, foram identificados níveis extraordinários de poluentes orgânicos persistentes na fauna de anfípodas endêmicas de duas das trincheiras oceânicas mais profundas (> 10.000 metros). Esses níveis foram mais elevados do que os documentados para regiões próximas de industrialização pesada, indicando bioacumulação de contaminação antropogênica e inferindo que esses poluentes são difundidos em todos os oceanos do mundo e em grandes profundidades do oceano. O achado saliente foi que os poluentes estavam presentes em todas as amostras de todas as espécies, em todas as profundidades de ambas as trincheiras analisadas (JAMIESON et al., 2017).

#### 6.4 O impacto desses contaminantes ao ambiente e a saúde pública.

A presença de contaminação por medicamentos e seus metabólitos têm sido reportada num grande número de ecossistemas aquáticos, marinhos, bem como em efluentes de estações de tratamento de águas residuais. Os fármacos reúnem características que os tornam excepcionais, quando liberados no meio ambiente. Pelo fato desses resíduos 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. 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 inclusive ao ambiente marinho (NUNES, 2010).

Hoje em dia, a biologia reconhece amplamente, assim como a medicina, que a presença de numerosas substâncias tóxicas no meio ambiente desempenha um papel no fenômeno chamado de “carcinogênese”, ou seja, o surgimento das primeiras células cancerosas no organismo, seguido de sua transformação em um tumor mais agressivo (SCHEREIBER, 2014).

Em se tratando de organismos animais, estudos realizados, por pesquisadores da Universidade de *Wisconsin-Milwaukee*, que examinaram o impacto da droga metformina nos sistemas endócrinos de peixes, demonstraram que 84% dos 31 peixes machos expostos à droga exibiram órgãos reprodutivos feminizados, o que sugere que fármacos não-hormonais penetrantes em águas residuais podem causar problemas reprodutivos e de desenvolvimento em peixes expostos (BIENKOWSKI, 2015).

Essas influências diretas de drogas ativas no sistema endócrino podem levar a uma diminuição importante da população de peixes em concentrações significativas deste tipo de substância (NIEMUTH; KLAPER, 2015).

Além disso, de acordo com outro estudo, a exposição crônica a certos estrogênios encontrados em pílulas anticoncepcionais, como o 17-etinilestradiol, pode levar a efeitos de desregulação endócrina em peixes, répteis e invertebrados (BOXALL, 2004). Outro grupo importante de drogas, que tem efeitos nocivos sobre as espécies aquáticas são os antibióticos, pois existem estudos provando que os

antibióticos levam ao surgimento de novas cepas de bactérias resistentes a esses fármacos (ANDERSSON; HUGHES, 2010).

Em um outro estudo realizado por ISIDORI et al. (2005), onde investigou-se a ecotoxicidade aguda ou crônica e a genotoxicidade de seis antibióticos em organismos aquáticos. Os pesquisadores realizaram bioensaios, teste Ames e Chromotest SOS, em bactérias, algas, rotíferos, microcrustáceos e peixes. Os resultados mostraram que a toxicidade aguda foi da ordem de mg/L enquanto, para os dados crônicos, os antibióticos foram bioativos em concentrações na ordem de µg/L, principalmente para as algas. As drogas investigadas eram de uma ou duas ordens de magnitude menos ativas contra rotíferos e crustáceos. A ofloxacina foi o único composto genotóxico e o sulfametoxazol, a ofloxacina e a lincomicina foram mutagênicos. Em relação ao risco ambiental, os macrolídeos foram os mais prejudiciais no meio aquático.

Quando se trata das questões de saúde humana, estas ainda são menos preocupantes, porque os antibióticos estão em concentrações significativamente mais baixas na água potável, do que as doses recomendadas habituais durante o tratamento. No entanto, outra forma de expor os seres humanos aos efeitos nocivos dos produtos farmacêuticos é através do consumo de alimentos, uma vez que o lixo acumulado no solo chega às plantas e animais, que são consumidos pelo homem como alimento e os riscos associados a este tipo de exposição deve ser levado em conta. Pois a longo prazo a soma de qualquer tipo de produto químico no organismo tem efeitos patológicos (BOXALL, 2004); (BOUND; VOULVOULIS, 2005).

Uma série de efeitos adversos em organismos aquáticos e terrestres, devido a presença de compostos farmacêuticos no ambiente, foram relatados na literatura, como no trabalho publicado por BOXALL (2004), (Anexo 1), e que desta forma podem afetar a saúde humana.

Entre os eventos adversos à saúde associados a resíduos e subprodutos de serviços de saúde encontramos a exposição tóxica a produtos farmacêuticos, em particular antibióticos e drogas citotóxicas liberadas no meio ambiente, além de substâncias como mercúrio ou dioxinas, liberadas durante o manuseio ou incineração de resíduos de serviços de saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

A eliminação desses resíduos não tratados em aterros sanitários pode representar riscos à saúde indiretamente por meio da liberação de patógenos ou poluentes tóxicos no meio ambiente, que podem levar à contaminação das águas de

bebida, de superfície e subterrâneas, se esses aterros não forem construídos adequadamente (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

Um caso reportado na literatura, envolvendo o homem, ocorreu em junho de 2000, quando seis crianças foram diagnosticadas com uma forma leve de varíola (vírus vaccinia) após brincar com ampolas de vidro contendo a vacina contra a varíola expirada em um lixão em Vladivostok (Rússia). Embora as infecções não apresentassem risco de vida, as ampolas de vacina deveriam ter sido tratadas antes de serem descartadas (CHUKS; ANAYO; UGBOGU, 2013).

Diante desses fatos, observa-se que os produtos químicos tóxicos podem causar reduzida função no ecossistema e, portanto, podem indiretamente afetar a saúde humana, podem aumentar a suscetibilidade dos ecossistemas à perda de espécies e mudanças no uso da terra. Além de muitos dos poluentes produzidos pelo homem se acumularem nos oceanos profundos onde são consumidos por pequenos organismos marinhos, entrando na cadeia alimentar. Outros são dispersos na atmosfera e se acumulam em regiões polares e suas cadeias alimentares, que incluem seres humanos (WHITMEE et al., 2015).

### **6.5 Fármacos encontrados no ambiente, métodos de detecção e avaliação da toxicidade**

Os dados disponíveis na literatura sugerem que vários medicamentos são detectáveis no ambiente e que a sua concentração depende da localização geográfica, da estação do ano, de práticas de administração local e fatores ambientais (T, umidade, etc.). Embora alguns medicamentos possam degradar-se biologicamente ou abioticamente nos solos e na água, um processo que em geral reduz sua potência, alguns produtos de degradação podem ser persistentes e, portanto, preocupantes (MUDGAL et al., 2013).

Em uma campanha de monitoramento realizada na França, as moléculas mais frequentemente encontradas em água doce foram a carbamazepina e o oxazepam, que é um metabolito de outro fármaco benzodiazepina. Além destes, os medicamentos altamente lipossolúveis, como o etinilestradiol, podem ter a capacidade de se acumular nos tecidos adiposos dos animais, e assim, podem ser introduzidos na cadeia alimentar, sendo candidatos potenciais para a bioacumulação em predadores superiores (MUDGAL et al., 2013).

No Brasil, investigações sobre a contaminação de diferentes ambientes aquáticos por fármacos residuais revelaram que esses contaminantes estão presentes em faixas de concentrações de  $\mu\text{g/L}$ , (Quadro 2).

Quadro 2: Concentrações médias de fármacos detectados em ambiente aquático no Brasil.

| Substâncias                   | Classe das Substâncias              | Concentrações médias                                | Condições                            |
|-------------------------------|-------------------------------------|---|--------------------------------------|
| Ácido Clofibríco              | Maior metabólico de 3 antilipêmicos | 1,0 $\mu\text{g/L}$<br>0,02 a 0,03 $\mu\text{g/L}$  | Esgoto doméstico<br>Água superficial |
| Bezafibrato                   | Antilipêmicos                       | 1,2 $\mu\text{g/L}$                                 | Esgoto doméstico                     |
| Bezafibrato                   | Antilipêmicos                       | 1,0 $\mu\text{g/L}$<br>0,025 $\mu\text{g/L}$        | Efluente de ETE<br>Água superficial  |
| Diclofenaco                   | Antiinflamatório                    | 0,02 a 0,06 $\mu\text{g/L}$                         | Água superficial                     |
| 17 $\alpha$ -Ethinilestradiol | Hormônio                            | 0,005 $\mu\text{g/L}$                               | Esgoto doméstico                     |
| 17 $\beta$ -Estradiol         | Hormônio                            | 0,021 $\mu\text{g/L}$                               | Esgoto doméstico                     |
| Estrona                       | Hormônio                            | 0,02 a 0,05 $\mu\text{g/L}$<br>0,04 $\mu\text{g/L}$ | Água superficial<br>Esgoto doméstico |
| Indometacina                  | Antiinflamatório                    | 0,95 $\mu\text{g/L}$                                | Esgoto doméstico                     |
| Ibuprofeno                    | Antiinflamatório                    | 0,01 $\mu\text{g/L}$                                | Águas superficiais                   |

Fonte: Adaptado de BILA; DEZOTTI, 2003.

Para a detecção dos fármacos, diferentes métodos analíticos são reportados na literatura, (Quadro 3), os quais são principalmente válidos para matrizes biológicas como sangue, tecido e urina. No entanto, a análise de fármacos residuais em efluentes de estações de tratamento de esgoto (ETE), em águas de rios, de solos e água potável requer ainda o desenvolvimento de métodos mais sensíveis para a detecção de concentrações na faixa de  $\mu\text{g/L}$  e  $\text{ng/L}$  (BILA; DEZOTTI, 2003).

Quadro 3: Métodos utilizados para a detecção de fármacos no ambiente aquático.

| Método                  | Substâncias   |
|-------------------------|---|
| CLAE/EM <sup>a</sup>    | Ácido salicílico, antiinflamatórios, antilipêmicos, ácido clofibríco, antibióticos e anticonvulsivantes   |
| CLAE/EM/EM <sup>b</sup> | Antibióticos, analgésicos, $\beta$ -bloqueadores, antilipêmicos, antiinflamatórios, drogas psiquiátricas e antidiabéticas                           |
| CG/EM <sup>c</sup>      | Analgésicos, antilipêmicos, metabólitos, antiinflamatórios, antipiréticos, anticonvulsivantes, drogas psiquiátricas, estrogênios e ácido clofibríco |
| CG-EM/EM <sup>d</sup>   | Antiinflamatórios, anticonvulsivantes, ácido salicílico, ácido clofibríco, antilipêmicos, $\beta$ -bloqueadores, drogas psiquiátricas e estrogênios |

CLAE/EM<sup>a</sup> – cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas; CLAE/EM/EM<sup>b</sup> – cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a dois espectrômetros de massas em série; CG/EM<sup>c</sup> - cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas; CG-EM/EM<sup>d</sup> - cromatografia gasosa acoplada a dois espectrômetros de massas em série. Fonte: Adaptado de BILA; DEZOTTI, (2003).

Para a avaliação de toxicidade, os dados de estudos toxicológicos em humanos podem ajudar a fornecer informações comparativas sobre os efeitos potenciais em vertebrados, mas muitos modos de ação ecotoxicológicos são específicos e os

potenciais impactos dos efeitos não podem, portanto, ser sempre extrapolados de estudos em humanos (MUDGAL et al., 2013).

## 6.6 A legislação em vigor

Atualmente, não há regulamentações federais de produtos farmacêuticos e seus resíduos na água potável. No entanto, 12 produtos farmacêuticos estão na lista de produtos químicos da Agência de Proteção Ambiental Americana sob consideração para os padrões de água potável (BIENKOWSKI, 2013).

Também, nos Estados Unidos, a *Food and Drug Administration* (FDA) é responsável por garantir que os medicamentos prescritos e de venda livre sejam seguros e eficazes, porém como existem riscos, é importante avaliá-los antes do uso. Mesmo os medicamentos considerados seguros podem causar efeitos indesejados ou interações com alimentos, álcool ou outros medicamentos. Alguns podem não ser seguros durante a gravidez ou ao utilizar em crianças, pois elas podem ser mais vulneráveis aos seus efeitos (NIH, 2019c).

Aqui no Brasil, não há por parte da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), nenhum critério para aprovação de medicamentos que leva em conta o seu risco ambiental. A resolução RDC Nº 17/2010, dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, porém ela não abrange todos os aspectos de proteção ambiental (ANVISA, 2010). Embora, esse tema venha sendo discutido, no âmbito da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), desde 2008, durante a elaboração da RDC nº 44/2009, que dispõe sobre as Boas Práticas em Farmácias e Drogarias (ANVISA, 2009).

Além disso, com a instituição da Política Nacional de Resíduos Sólidos (PNRS), por meio da Lei nº 12.305/2010 e do Decreto nº 7.404/2010, o tema passou a fazer parte da agenda regulatória da Anvisa, que está a implementar ações para promover uma política para a proteção da saúde da população e do meio ambiente, harmonizando as ações do Poder Público relacionadas à logística reversa da cadeia do medicamento, reduzindo assim o impacto desses resíduos no ambiente (BRASIL, 2010b), (BRASIL, 2010c).

A Lei nº 12.305/10, institui a PNRS, e determina a responsabilidade compartilhada dos geradores de resíduos: fabricantes, importadores, distribuidores, comerciantes, o cidadão e titulares de serviços de manejo dos resíduos sólidos

urbanos, na Logística Reversa dos resíduos e embalagens pós-consumo (BRASIL, 2010a).

Apenas a legislação em vigor para os medicamentos veterinários define alguns limites máximos de resíduos (LMR) em alimentos de origem animal. Contudo, até hoje não existe limite legal para medicamentos de uso humano potencialmente presentes em alimentos derivados de animais (por exemplo, devido a bioacumulação no solo contaminado), uma vez que esta via de exposição é assumida como insignificante, embora o caminho não esteja bem caracterizado (MUDGAL et al., 2013).

### **6.7 A mudança de paradigma e gestão para redução do impacto**

A pegada ecológica é uma medida padronizada de quanta terra produtiva e água são necessárias para produzir os recursos que são consumidos, e para absorver os resíduos produzidos por uma pessoa ou grupo de pessoas. Indivíduos que vivem em países desenvolvidos têm, em geral, uma pegada muito maior do que quem vive no mundo em desenvolvimento. Como exemplo, um americano tem uma pegada ecológica quase nove vezes maior do que um indiano, enquanto a população da Índia excede em muito a dos Estados Unidos, em termos de danos ambientais é o consumo americano de recursos que está causando o nível mais alto de danos ao planeta. (DOVERS; BUTLER, 2015).

Por muito tempo hipotecou-se a saúde das gerações futuras para ter-se ganhos econômicos e de desenvolvimento no presente (WHITMEE et al., 2015). Assim, a sociedade que surgiu após a Revolução Industrial possuía uma visão antropocêntrica, onde toda a vida na terra estava centrada no homem. Porém, uma nova visão ecocêntrica emergente é focada na integração do homem com o ambiente natural (STADLER, 2004).

Assim, espera-se que depois de um certo nível de bem-estar econômico, as pessoas tendem a tornar-se mais sensíveis e dispostas a pagar pela melhoria da qualidade ambiental, o que levaria à introdução de inovações institucionais e medidas organizacionais para corrigir as falhas de gestão decorrentes da natureza pública (ROMEIRO, 2012).

Como exemplo, um estudo realizado por BUNGAU et al., (2018), avaliou a gestão de resíduos farmacêuticos pelas farmácias na Romênia, os resultados demonstraram que as farmácias enfrentam várias deficiências na coleta dos resíduos

devido em parte pela falta de programas implementados, pela falta de procedimento, pela legislação incompleta ou o montante excede o contratado com os operadores tornando elevados os custos com esse gerenciamento.

Além dessas dificuldades, o tratamento destes resíduos com desinfetantes químicos pode resultar na liberação de substâncias químicas no meio ambiente se essas substâncias não forem manuseadas, armazenadas e descartadas de maneira ambientalmente correta. Por exemplo, materiais incinerados contendo ou tratados com cloro podem gerar dioxinas e furanos, que são carcinogênicos para seres humanos e têm sido associados a uma série de efeitos adversos à saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

Assim, o correto gerenciamento, reciclagem ou tratamento desses resíduos deve ser realizado, de forma a garantir que a emissão de substâncias de alta preocupação e contaminação por produtos reciclados seja evitada, garantindo portanto a proteção ambiental e da saúde humana, em todos os momentos (HAHLADAKIS et al., 2018). O cumprimento da lei nacional de resíduos sólidos por meio da política reversa poderia mitigar os impactos ambientais decorrentes do descarte incorreto de medicamentos no Brasil (BRASIL, 2010a).

Um passo importante para reduzir o potencial impacto ambiental seria o desenvolvimento de ferramentas para o gerenciamento de resíduos e planejamento de ações que minimizam riscos, particularmente químicos e biológicos, resultando em saúde e proteção ambiental (STEDILE et al., 2016).

Por fim, o princípio da precaução formulado pelos gregos, significa ter cuidado e estar ciente. Precaução relaciona-se com a associação respeitosa e funcional do homem com a natureza. Trata das ações antecipatórias para proteger a saúde das pessoas e dos ecossistemas. A partir disso, a declaração do Rio/92 sobre “Meio Ambiente e Desenvolvimento Sustentável” definiu como garantia contra os riscos potenciais que, de acordo com o estado atual do conhecimento, não podem ser ainda identificados, que para que o ambiente seja protegido, serão aplicadas pelos Estados, de acordo com as suas capacidades, medidas preventivas, onde existam ameaças de riscos sérios ou irreversíveis, e não será utilizada a falta de certeza científica total como razão para o adiamento de medidas eficazes, em termos de custo, para evitar a degradação ambiental (MINISTÉRIO DO MEIO AMBIENTE, 2016).

## 7. CONCLUSÃO

A medida que ocorre o crescimento populacional, aumenta-se o consumo de recursos e ao mesmo tempo é gerada uma maior quantidade de resíduos que podem superar e com isso limitar a capacidade de auto renovação do nosso planeta.

O conhecimento atual da ciência sugere que fármacos tem seu efeito reduzido pois sofrem metabolização no fígado ou em alguns tecidos durante seu trajeto no organismo humano.

Assim, a literatura sugere que as reações de fase II para metabolização e eliminação das drogas pelo organismo, normalmente inativam o fármaco.

Essa metabolização na maioria das vezes aumenta a sua característica hidrofílica, ou seja, aumenta a sua afinidade por água e em consequência a sua dissolução no meio. Porém, os medicamentos de utilização humana não são, do ponto de vista ambiental, completamente inócuos.

A presença desses agentes em vários ecossistemas tem sido sistematicamente reportada, sendo que o número de drogas cuja presença foi assinalada na Natureza tem crescido ao longo dos anos, e estas substâncias têm sido encontradas em zonas em que nunca se suspeitou poderem existir.

Os produtos de degradação das substâncias medicamentosas são igualmente importantes pois podem ser também biologicamente ativos.

As águas residuais são fontes primordiais de drogas ao nível ambiental, e não podem ser negligenciadas, como tal torna-se necessário 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 transformados nem eliminados durante o processo de tratamento de água.

O ciclo do medicamento 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, considerando-se que as drogas de origem farmacêutica possuem um potencial efeito ambiental, é necessário considerar a alteração deste paradigma.

Para isso, torna-se crucial uma análise ambiental, no âmbito da contaminação por fármacos, além da 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.

Algumas dessas substâncias possuem característica lipofílica, sendo assim podem acumular-se nos tecidos de animais e aumentar a sua concentração à medida que passam ao próximo nível da cadeia alimentar.

No momento, existe uma necessidade de se definir e aprimorar testes ecotoxicológicos que avaliem o impacto consequente à presença de drogas no ambiente, sendo necessário: definir com exatidão a quantidade de droga que entra no ambiente após liberação pelos humanos; o perfil de metabolitos encontrados nas águas residuais; a quantidade de droga degradada de fato pelas ETARs; os efeitos biológicos em espécies não-alvo, incluindo organismos de diferentes níveis tróficos; o potencial de bioacumulação e/ou biomagnificação ao longo das cadeias tróficas e a possibilidade de interferência com vias bioquímicas humanas, através dos alimentos ou da água de bebida contaminada.

Não existe uma solução única e fácil, mas todas as opções devem fazer parte de um futuro sustentável.

Todos são responsáveis por trabalhar em prol de um futuro sustentável, no qual todos possam desfrutar de uma boa qualidade de vida, sem destruir as próprias coisas em que confiamos para sobreviver.

Este é um processo de longo prazo, sustentado por melhorias graduais; conscientização sobre os riscos relacionados aos resíduos de serviços de saúde e sobre práticas seguras; e escolha de opções de gestão seguras e amigas do ambiente, para proteger as pessoas contra perigos ao recolher, manusear, armazenar, transportar, tratar ou eliminar resíduos.

O compromisso e o apoio do governo são necessários para a melhoria universal a longo prazo, embora ações imediatas possam ser tomadas localmente. Finalmente, uma redução significativa no impacto ambiental pela presença de fármacos no ambiente poderia ser alcançada com a prescrição e o uso racional de medicamentos, que envolve uma mudança de paradigma com relação ao uso indiscriminado dessas substâncias químicas que podem causar além de efeitos colaterais e desperdício, danos ao meio ambiente. Além do correto gerenciamento, tratamento e descarte desses resíduos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADLER, N. et al. **Effects of ivermectin application on the diversity and function of dung and soil fauna: Regulatory and scientific background information.** Environmental Toxicology and Chemistry, v. 35, n. 8, p. 1914–1923, ago. 2016.

AHMAD, I. et al. **Photostability and Photostabilization of Drugs and Drug Products.** International Journal of Photoenergy, v. 2016, 2016.

AITKEN, M.; KLEINROCK, M. **Global Medicines Use in 2020: Outlook and Implications.** New Jersey: [s.n.]. Disponível em: <<https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/global-medicines-use-in-2020>>. Acesso em: 11 jul. 2019.

AITKEN, M.; KLEINROCK, M.; NASS, D. **Outlook for Global Medicines through 2021.** Parsippany: [s.n.]. Disponível em: <[www.quintilesimsinstitute.org](http://www.quintilesimsinstitute.org)>. Acesso em: 13 jul. 2019.

ALYGIZAKIS, N. A. et al. **Occurrence and spatial distribution of 158 pharmaceuticals, drugs of abuse and related metabolites in offshore seawater.** Science of the Total Environment, v. 541, p. 1097–1105, 2016.

ANDERSSON, D. I.; HUGHES, D. **Antibiotic resistance and its cost : is it possible to reverse resistance ?** Nature Publishing Group, v. 8, n. 4, p. 260–271, 2010.

ANVISA, A. N. DE V. S. **Resolução de Diretoria Colegiada – RDC Nº 44, de 17 de agosto de 2009** Ministério da Saúde, 2009. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC\\_44\\_2009\\_COMP.pdf/2180ce5f-64bb-4062-a82f-4d9fa343c06e](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_44_2009_COMP.pdf/2180ce5f-64bb-4062-a82f-4d9fa343c06e)>. Acesso em: 24 jul. 2019

ANVISA, A. N. DE V. S. **Resolução RDC Nº 17, de 16 de abril de 2010** Ministério da Saúde ANVISA, , 2010. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/res0017\\_16\\_04\\_2010.pdf/b9a8a293-f04c-45d1-ad4c-19e3e8bee9fa](http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/res0017_16_04_2010.pdf/b9a8a293-f04c-45d1-ad4c-19e3e8bee9fa)>. Acesso em: 24 jul. 2019

BALATSKY, A. V.; BALATSKY, G. I.; BORYSOV, S. S. **Resource demand growth and sustainability due to increased world consumption.** Sustainability (Switzerland), v. 7, n. 3, p. 3430–3440, 2015.

BELLAN, N. et al. **Critical analysis of the regulations regarding the disposal of medication waste.** Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 48, n. 3, p. 507–520, 2012.

BIENKOWSKI, B. **Only Half of Drugs Removed by Sewage Treatment.** Disponível em: <<https://www.scientificamerican.com/article/only-half-of-drugs-removed-by-sewage-treatment/>>. Acesso em: 26 jul. 2019.

BIENKOWSKI, B. **Diabetes Drug Makes Male Minnows More Female.** Disponível em: <<https://www.scientificamerican.com/article/diabetes-drug-makes-male-minnows-more-female/>>. Acesso em: 15 jul. 2019.

BILA, D. M.; DEZOTTI, M. **Fármacos no meio ambiente.** Quim. Nova, v. 26, n. 4, p. 523–530, 2003.

BORRELY, S. I. et al. **Contaminação das águas por resíduos de medicamentos: ênfase ao cloridrato de fluoxetina.** O Mundo da Saúde, v. 36, n. 4, p. 556–563, 2012.

BOUND, J. P.; VOULVOULIS, N. **Household Disposal of Pharmaceuticals as a Pathway for Aquatic Contamination in the United Kingdom.** Environ Health Perspect, v. 113, n. 12, p. 1705–1711, 2005.

BOXALL, A. B. A. **The environmental side effects of medication.** [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1299201/pdf/5-7400307.pdf>>. Acesso em: 16 jul. 2019.

BRASIL, G. DO. **População brasileira ultrapassa 208 milhões de pessoas, revela IBGE.** Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/noticias/cidadania-e-inclusao/2018/08/populacao-brasileira-ultrapassa-208-milhoes-de-pessoas-revela-ibge>>. Acesso em: 19 jun. 2019.

BRASIL, M. DA S. **Uso Racional de Medicamentos**. 1ª ed. Brasília: Secretária de Ciência, tecnologia e Insumos estratégicos, 2012a.

BRASIL, M. DA S. **Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira**. Brasília: [s.n.]. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/259372/FNFB+2\\_Revisao\\_2\\_COFAR\\_setembro\\_2012\\_atual.pdf/20eb2969-57a9-46e2-8c3b-6d79dccb0741](http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/259372/FNFB+2_Revisao_2_COFAR_setembro_2012_atual.pdf/20eb2969-57a9-46e2-8c3b-6d79dccb0741)>. Acesso em: 10 jun. 2019b.

BRASIL, M. DA S. **Brazilian pharmacopeia National Form**. (ANVISA, Ed.) Brazilian pharmacopeia. Anais...Brasília: Ministério da Saúde, 2012c Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/259372/Formulario+NACIONAL+FARMACOPEIA+INGLES+com+alerta.pdf/056212ea-c30e-4f80-bf0e-63a7fdf6c149>>. Acesso em: 28 jul. 2019

BRASIL, M. DO M. A. **Política Nacional de Resíduos Sólidos**. Disponível em: <<http://www.mma.gov.br/politica-de-residuos-solidos>>. Acesso em: 26 jun. 2019a.

BRASIL, P. DA R. **LEI Nº 12.305, DE 2 DE AGOSTO DE 2010. Casa Civil** Subchefia para Assuntos Jurídicos, , 2010b. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2007-2010/2010/lei/l12305.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2007-2010/2010/lei/l12305.htm)>. Acesso em: 25 jul. 2019

BRASIL, P. DA R. **DECRETO Nº 7.404, DE 23 DE DEZEMBRO DE 2010 Casa Civil** Subchefia para Assuntos Jurídicos, , 2010c. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2007-2010/2010/Decreto/D7404.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2007-2010/2010/Decreto/D7404.htm)>. Acesso em: 25 jul. 2019

BUNGAU, S. et al. **Aspects regarding the pharmaceutical waste management in Romania**. Sustainability (Switzerland), v. 10, n. 8, p. 1–14, 2018.

CHUKS, N.; ANAYO, F.; UGBOGU, O. C. **Health Care Waste Management – Public Health Benefits, and the Need for Effective Environmental Regulatory Surveillance in Federal Republic of Nigeria**. In: Current Topics in Public Health.

Nigeria: InTech, 2013. p. 1–31.

DANNER, M.-C. et al. **Antibiotic pollution in surface fresh waters: Occurrence and effects**. Science of The Total Environment, v. 664, p. 793–804, maio 2019.

DOVERS, S.; BUTLER, C. **Population and environment: a global challenge**. Disponível em: <<https://www.science.org.au/curious/earth-environment/population-environment>>. Acesso em: 2 jul. 2019.

ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, U. E. **Wastes**. Washington: [s.n.]. Disponível em: <<https://www.epa.gov/report-environment/wastes>>. Acesso em: 6 jul. 2019.

FELIX, J. S. **Economia da Longevidade: uma revisão da bibliografia brasileira sobre o envelhecimento populacional**. Associação Brasileira de Economia da Saúde, p. 1–17, 2007.

FERNANDEZ, E. et al. **Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults**. Pharmaceutics, v. 3, p. 53–72, 2011.

FRANKEN, L. G. et al. **Pharmacokinetic considerations and recommendations in palliative care, with focus on morphine, midazolam and haloperidol**. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, v. 12, n. 6, p. 669–680, 2 jun. 2016.

G1, P. **População mundial chegará a 9,7 bilhões em 2050, prevê ONU**. Disponível em: <<https://g1.globo.com/mundo/noticia/2019/06/18/populacao-mundial-chegara-a-97-bilhoes-em-2050-preve-onu.ghtml>>. Acesso em: 20 jun. 2019.

GAMAR, A. et al. **Study of the impact of the wild dump leachates of the region of El Hajeb (Morocco) on the physicochemical quality of the adjacent water table**. Karbala International Journal of Modern Science, v. 4, p. 382–392, 2018.

GAYNES, R. **The Discovery of Penicillin—New Insights After More Than 75 Years of Clinical Use**. Emerging Infectious Diseases, v. 23, n. 5, p. 849–853, 2017.

GOH, P. S.; ISMAIL, A. F. **Graphene-based nanomaterial : The state-of-the-art material for cutting edge desalination technology**. DESALINATION, v. 30, n. 2013, p. 1–14, 2014.

GUPTA, S.; KESARLA, R.; OMRI, A. **Formulation Strategies to Improve the Bioavailability of Poorly Absorbed Drugs with Special Emphasis on Self-Emulsifying Systems**. Corporation ISRN Pharmaceutics, v. 2013, p. 16, 2013.

HAHLADAKIS, J. N. et al. **An overview of chemical additives present in plastics: Migration, release, fate and environmental impact during their use, disposal and recycling**. Journal of Hazardous Materials, v. 344, p. 179–199, fev. 2018.

HUERTA, B. et al. **Determination of a broad spectrum of pharmaceuticals and endocrine disruptors in biofilm from a waste water treatment plant-impacted river**. Science of the Total Environment, v. 540, p. 241–249, 2016.

HUNT, D. G. **Stability considerations in dispensing practice**. Disponível em: <[http://www.uspbpep.com/usp31/v31261/usp31nf26s1\\_c1191.asp](http://www.uspbpep.com/usp31/v31261/usp31nf26s1_c1191.asp)>. Acesso em: 28 jul. 2019.

IBGE, I. B. DE G. E E. **Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação 2010-2060**. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados>>. Acesso em: 19 jun. 2019.

ISIDORI, M. et al. **Toxic and genotoxic evaluation of six antibiotics on non-target organisms**. Science of the Total Environment, v. 346, p. 87–98, 2005.

JAMIESON, A. J. et al. **Bioaccumulation of persistent organic pollutants in the deepest ocean fauna**. Nature Ecology and Evolution, v. 1, n. 3, p. 24–27, 2017.

KHAN, U.; NICELL, J. **Human Health Relevance of Pharmaceutically Active Compounds in Drinking Water**. American Association of Pharmaceutical Scientists, v. 17, n. 3, p. 558–585, 2015.

KOOPAEI, N. N.; ABDOLLAHI, M. **Health risks associated with the pharmaceuticals in wastewater.** DARU Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 25, n. 9, p. 1–7, 2017.

KU, M. S. **Recent trends in specialty pharma business model.** Journal of Food and Drug Analysis, v. 23, n. 4, p. 595–608, dez. 2015.

KÜMMERER, K. **Pharmaceuticals in the Environment.** Annual Reviews, n. 35, p. 57–75, 2010.

LIN, L.; WONG, H. **pharmaceutics Predicting Oral Drug Absorption: Mini Review on Physiologically-Based Pharmacokinetic Models.** Pharmaceutics, v. 41, n. 9, p. 1–14, 2017.

LOVELOCK, J.; REES, M. **GAIA: Alerta Final.** 1ª ed. Rio de Janeiro: Editora Intrínseca Ltda, 2010.

LUNENFELD, B.; STRATTON, P. **The clinical consequences of an ageing world and preventive strategies.** Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, v. 27, n. 5, p. 643–659, 2013.

MACHADO, T. C. et al. **Photocatalytic degradation of rosuvastatin: Analytical studies and toxicity evaluations.** Science of the Total Environment, The, v. 502, p. 571–577, 2015.

MAJUMDER, S. et al. **Smart homes for elderly healthcare—Recent advances and research challenges.** Sensors (Switzerland), v. 17, n. 11, 2017.

MCDONNELL, A. M.; DANG, C. H. **Basic review of the cytochrome p450 system.** Journal of the advanced practitioner in oncology, v. 4, n. 4, p. 263–8, jul. 2013.

MIRANDA, G. M. D.; MENDES, A. DA C. G.; DA SILVA, A. L. A. **Population aging in Brazil: current and future social challenges and consequences.** Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia, v. 19, n. 3, p. 507–519, 2016.

MUDGAL, S. et al. **Study on the environmental risks of medicinal products**, Final Report. França: [s.n.]. Disponível em: <[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/environment/study\\_environment.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/environment/study_environment.pdf)>. Acesso em: 27 jun. 2019.

NARVAEZ V., J. F.; JIMENEZ C., C. **Pharmaceutical Products in the Environment: Sources, Effects and Risks**. Vitae, v. 19, n. 1, p. 93–108, 2012.

NASA. **World of Change: Global Biosphere**. Disponível em: <<https://earthobservatory.nasa.gov/world-of-change/Biosphere>>. Acesso em: 5 jun. 2009.

NIEMUTH, N. J.; KLAPER, R. D. **Emerging wastewater contaminant metformin causes intersex and reduced fecundity in fish**. Chemosphere, v. 135, p. 38–45, set. 2015.

NIH, N. C. I. **Definition of drug - NCI Dictionary of Cancer Terms**. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/drug>>. Acesso em: 9 jun. 2019a.

NIH, N. I. OF H. **Definition of medicine - NCI Dictionary of Cancer Terms**. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/medicine>>. Acesso em: 9 jun. 2019b.

NIH, N. I. OF H. **Medicines**. Disponível em: <<https://medlineplus.gov/medicines.html>>. Acesso em: 9 jun. 2019c.

NUNES, B. **Fármacos no ambiente: implicações ecotoxicológicas**. CAPTAR-ciência e ambiente para todos, v. 2, n. 1, p. 9–20, jan. 2010.

OLIVEIRA, N. DE. **Expectativa de vida do brasileiro é de 75,8 anos, diz IBGE**. Disponível em: <<http://agenciabrasil.ebc.com.br/pesquisa-e-inovacao/noticia/2017-12/expectativa-de-vida-do-brasileiro-e-de-758-anos-diz-ibge>>. Acesso em: 20 jun. 2019.

OLIVEIRA JÚNIOR, I. S. DE. **Princípios da Farmacologia Básica em Ciências Biológicas e da Saúde**. 2ª ed. ed. São Paulo: Editora Rideel, 2012.

PAN, S.-Y. et al. **New Perspectives on How to Discover Drugs from Herbal Medicines: CAM's Outstanding Contribution to Modern Therapeutics**. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, v. 2013, p. 25, 2013.

PATEL, M. et al. **Pharmaceuticals of Emerging Concern in Aquatic Systems: Chemistry, Occurrence, Effects, and Removal Methods**. Chemical Reviews, v. 119, p. 3510–3673, 2019.

PEREIRA, L. A. et al. **Ocorrência, comportamento e impactos ambientais provocados pela presença de antimicrobianos veterinários em solos**. Quim. Nova. Campinas: [s.n.]. Disponível em: <<http://repositorio.unicamp.br/bitstream/REPOSIP/202517/1/S0100-40422012000100028.pdf>>. Acesso em: 9 jun. 2019.

PEREIRA, M. N.; SCUSSEL, V. M. **Revista de ciências agroveterinárias**. Revista de Ciências Agroveterinárias, v. 16, n. 2, p. 170–182, 13 jun. 2017.

PRESTINACI, F.; PEZZOTTI, P.; PANTOSTI, A. **Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon**. Pathogens and Global Health, v. 109, n. 7, p. 309–318, 2015.

QIU, Y. et al. **Developing solid oral dosage forms: pharmaceutical theory and practice**. 2nd Edition ed. [s.l: s.n.].

RAJBONGSHI, S.; SHAH, Y. D.; SAJIB, A. U. **PHARMACEUTICAL WASTE MANAGEMENT : A REVIEW**. European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences, v. 3, n. 12, p. 192–206, 2016.

ROMEIRO, A. R. **Desenvolvimento sustentável: uma perspectiva econômico-ecológica**. Estudos Avançados, v. 26, n. 74, p. 65–92, 2012.

ROSER, M. **Life Expectancy**. Disponível em: <<https://ourworldindata.org/life-expectancy>>. Acesso em: 3 jul. 2019.

RUHOY, I. S.; DAUGHTON, C. G. **Types and quantities of leftover drugs entering the environment via disposal to sewage - Revealed by coroner records**. *Science of the Total Environment*, v. 388, n. 1–3, p. 137–148, 2007.

SAKAI, J. B. **Pharmokinetics: The Absorption, Distribution, and Excretion of Drugs**. In: *Practical Pharmacology for the Pharmacy Technician*. 1ª ed. Visalia: Lippincott Williams and Wilkins, 2008. p. 688.

SANTOS, M. C. L. DOS; WALKER, S.; DIAS, S. L. F. G. **Design Resíduo & Dignidade**. São Paulo: Editora Olhares, 2014.

SCHEREIBER, D. S. **Anticâncer: prevenir e vencer usando nossas defesas naturais**. 1º edição ed. Rio de Janeiro: Editora Objetiva, 2014.

SCUDELLARI, M. **Drugging the Environment**. *The Scientist Magazine*®, p. 1, 2015.

SHORE, R. F. et al. **Detection and drivers of exposure and effects of pharmaceuticals in higher vertebrates**. *Philosophical Transactions of the Royal Society*, v. 369, p. 1–10, 2014.

SOCIETY OF ENVIRONMENTAL TOXICOLOGY AND CHEMISTRY EUROPE, S. E. **Environmental protection in a multi-stressed world: challenges for science, industry and regulators** *Environmental protection in a multi-stressed world: challenges for science, industry and regulators*. 25. ed. Brussels: [s.n.].

STADLER, C. C. **POSTINDUSTRIAL SOCIETY AND THE ENVIRONMENT A PROPOSAL FOR THE APPLICATION OF EMERGY**. Campinas: [s.n.]. Disponível em: <<https://www.unicamp.br/fea/ortega/energy/Thompson.pdf>>. Acesso em: 21 jun. 2019.

STEDILE, N. L. R. et al. **Application of the DPSEEA Model to Healthcare Waste Management**. Scielo, p. 1–12, 2016.

TILMAN, G. D. **Optimizing Ecosystem Services in the Face of Global Increases in Human Consumption and Population Growth**. Minnesota: , 2014. (Nota técnica).

TOURAUD, E. et al. **Drug residues and endocrine disruptors in drinking water: Risk for humans?** International Journal of Hygiene and Environmental Health, v. 214, n. 6, p. 437–441, nov. 2011.

UNIÃO EUROPÉIA, C. DA. **The European Union explained: Research and Innovation**. Bruxelas: [s.n.]. Disponível em: <<http://europa.eu/!bY34KD>>. Acesso em: 20 jun. 2019.

UNITED NATIONS ENVIRONMENT PROGRAMME, U. **Assessing the Environmental Impacts of Consumption and Production: Priority Products and Materials** (W. International Panel for Sustainable Resource Management, Group on the Environmental Impacts of Products and Materials: Prioritization and, Improvement Options, Eds.). Nairobi: [s.n.]. Disponível em: <[http://www.unep.fr/shared/publications/pdf/dtix1262xpa-priorityproductsandmaterials\\_report.pdf](http://www.unep.fr/shared/publications/pdf/dtix1262xpa-priorityproductsandmaterials_report.pdf)>. Acesso em: 20 jun. 2019.

UNITED NATIONS ENVIRONMENT PROGRAMME, U. **Global Chemicals Outlook: Towards Sound Management of Chemicals**. New York: [s.n.]. Disponível em: <<https://sustainabledevelopment.un.org/content/documents/1966GlobalChemical.pdf>>. Acesso em: 30 jun. 2019.

UPADHYAY, R. K. **Transendothelial Transport and Its Role in Therapeutics**. International Scholarly Research Notices, v. 2014, p. 39, 2014.

VALERO, L. G.; PAJARES, E. M.; SÁNCHEZ, I. M. R. **The tax burden on wastewater and the protection of water ecosystems in EU countries**. Sustainability (Switzerland), v. 10, n. 1, 2018.

VINCENT, J. **Drugs and the Kidneys: Clinical Pharmacology Perspectives**.

Clinical Pharmacology and Therapeutics, v. 102, n. 3, p. 368–372, 2017.

WATSON, R. **The effect of diclofenac on south asian Gyps vultures: lessons for wildlife biologists.** In: BILDSTEIN, K. L.; BARBER, D. R.; ZIMMERMAM, A. (Eds.). . Neotropical Raptors. 1. ed. [s.l.] Hawk Mountain Sanctuary, 2007. p. 185–192.

WENTZEL, M. **Como países como o Brasil podem se beneficiar da vinda de refugiados.** Disponível em: <<https://www.bbc.com/portuguese/internacional-45330780>>. Acesso em: 20 jun. 2019.

WHITMEE, S. et al. **Safeguarding human health in the Anthropocene epoch: report of The Rockefeller Foundation–Lancet Commission on planetary health.** The Lancet, v. 386, n. 10007, p. 1973–2028, 14 nov. 2015.

WINDFELD, E. S.; BROOKS, M. S. **Medical waste management e A review.** Journal of Environmental Management, v. 163, p. 98–108, 2015.

WORDSWORTH, A. et al. **The Challenge of Substances of Emerging Concern in the Great Lakes Basin: A review of chemicals policies and programs in Canada and the United States.** Massachusetts/Toronto: [s.n.]. Disponível em: <[www.cela.ca](http://www.cela.ca)>. Acesso em: 26 jul. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, W. **Health-care waste.** Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/health-care-waste>>. Acesso em: 5 jul. 2019.

YUAN, H. et al. **The traditional medicine and modern medicine from natural products.** Molecules, v. 21, n. 5, 2016.

## ANEXO 1

Quadro 1: Efeitos sutis relatados de compostos farmacêuticos em organismos aquáticos e terrestres.

(continua)

| Substância (s)                             | Classe de medicamentos | Efeito reportado   |
|--|------------------------|--|
| Fenfluramina                               | Anoréxico              | Aumento da liberação de serotonina (5-HT) no lagostim que, por sua vez, desencadeia a liberação do hormônio simulador de ovário, resultando em oócitos maiores com quantidades aumentadas de vitelina. Em caranguejos violinistas, estimula a produção de hormônio estimulador de gônadas acelerando a maturação testicular  |
| 17 $\alpha$ -Ethinilestradiol              | Esteróide sintético    | Efeitos de desregulação endócrina em peixes, répteis e invertebrados   |
| Metiltestosterona                          | Esteróide sintético    | Intersexual, reduzida fecundidade, ovogênese, espermatogênese em caracóis  |
| Avermectinas                               | Parasiticida           | Insetos adultos: perda de equilíbrio hídrico, interrupção da alimentação e redução do acúmulo de gordura, atraso no desenvolvimento ovariano, fecundidade diminuída e acasalamento prejudicado<br>Insetos juvenis: atraso no desenvolvimento, redução das taxas de crescimento, desenvolvimento de anormalidades físicas, comprometimento da pupariação e uma perda de simetria de desenvolvimento |
| Tetraciclina, macrolídeos e estreptomicina | Antibacterianos        | Resistência antibacteriana medida em bactérias do solo obtidas de locais tratados com dejetos de suínos  |
| Cipermetrina                               | Ectoparasiticida       | Impacto na decomposição do estrume   |
| Fenbendazol                                | Parasiticida           | Impacto na decomposição do estrume   |
| Tilosina                                   | Antibacteriano         | Impactos na estrutura das comunidades microbianas do solo  |
| Eritromicina                               | Antibacteriano         | Inibição do crescimento de cianobactérias e plantas aquáticas  |
| Tetraciclina                               | Antibacteriano         | Inibição do crescimento de cianobactérias e plantas aquáticas  |

Quadro 1: Continuação.

|                |                               |   |
|----------------|-------------------------------|---|
| Ibuprofeno     | Anti-inflamatório             | Estimulação do crescimento de cianobactérias e inibição do crescimento de plantas aquáticas   |
| Fenofibrato    | Regulador lipídico            | Inibição da atividade basal da enzima citocromo P450 1A (CYP1A) por interação com 7-etoxisorufina-o-desetilase (EROD) em culturas de hepatócitos de truta arco-íris |
| Carbamazepina  | Analgésico                    | Inibição da atividade basal por EROD em culturas de hepatócitos de truta arco-íris<br>Inibição da emerssão de <i>Chironomus riparius</i> (mosca arlequim)           |
| Diclofenaco    | Analgésico                    | Inibição da atividade basal por EROD em culturas de hepatócitos de truta arco-íris  |
| Propranolol    | Beta bloqueador               | Indutor do período EROD em culturas de hepatócitos de truta arco-íris   |
| Sulfametoxazol | Antibacteriano                | Inibição da atividade basal por EROD em culturas de hepatócitos de truta arco-íris  |
| Clofibrato     | Regulador lipídico            | Inibição da atividade basal de EROD em culturas de hepatócitos de truta arco-íris   |
| Diazepam       | Anti-ansiolítico              | Inibição na capacidade de pólipos dissecados do cnidário <i>Hydra Vulgaris</i> para regenerar um hipóstomo, tentáculos e um pé                                      |
| Digoxina       | Glicosídeo cardíaco           | Inibição na capacidade de pólipos dissecados do cnidário <i>Hydra Vulgaris</i> para regenerar um hipóstomo, tentáculos e um pé                                      |
| Amlodipina     | Bloqueador de canal de cálcio | Inibição na capacidade de pólipos dissecados da cnidária <i>Hydra Vulgaris</i> para regenerar um hipóstomo, tentáculos e um pé                                      |

Fonte: Adaptado de BOXALL, (2004).