



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Carla Patricia Figueiredo Antunes de Souza

**Risco Ambiental Estimado dos Resíduos de Medicamentos Distribuídos pelas Unidades
de Atenção Primária à Saúde no Município do Rio de Janeiro**

Rio de Janeiro

2022

Carla Patricia Figueiredo Antunes de Souza

Risco Ambiental Estimado dos Resíduos de Medicamentos Distribuídos pelas Unidades de Atenção Primária à Saúde no Município do Rio de Janeiro

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciências. Área de Concentração: Gestão e Saneamento de Ambiental.

Orientadora: Prof.^a Dra. Débora CynamonKligerman.

Coorientador: Prof. Dr. Jaime Lopes da Mota Oliveira.

Rio de Janeiro

2022

Título do trabalho em inglês: Estimated environmental risk of drug waste distributed by Primary Health Care Units in the city of Rio de Janeiro.

S729r Souza, Carla Patricia Figueiredo Antunes de.
Risco ambiental estimado dos resíduos de medicamentos distribuídos pelas Unidades de Atenção Primária à Saúde no município do Rio de Janeiro / Carla Patricia Figueiredo Antunes de Souza. -- 2022.
100 f. : il. color.

Orientadora: Débora Cynamon Kligerman.
Coorientador: Jaime Lopes da Mota Oliveira.
Tese (Doutorado em Saúde Pública e Meio Ambiente), Rio de Janeiro, 2022.
Bibliografia: f. 81-100.

1. Análise de Dados. 2. Exposição Ambiental. 3. Poluentes Ambientais. 4. Gestão de Riscos. 5. Resíduos de Medicamentos. I. Título.

CDD 363.7285

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da Rede de Bibliotecas da Fiocruz com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecário responsável pela elaboração da ficha catalográfica: Cláudia Menezes Freitas - CRB-7-5348
Biblioteca de Saúde Pública

Carla Patricia Figueiredo Antunes de Souza

Risco Ambiental Estimado dos Resíduos de Medicamentos Distribuídos pelas Unidades de Atenção Primária à Saúde no Município do Rio de Janeiro

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciências. Área de Concentração: Gestão e Saneamento de Ambiental.

Aprovada em: 30 de junho de 2022.

Banca Examinadora

Prof. Dr. Mauricio Homem de Mello
Universidade Federal de Brasília

Prof.^a Dra. Elda Falqueto
Fundação Oswaldo Cruz –Farmanguinhos

Prof.^a Dra. Claudia Garcia Serpa Osorio de Castro
Fundação Oswaldo Cruz –Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof. Dr. Rondineli Mendes da Silva
Fundação Oswaldo Cruz –Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof. Dr. Jaime Lopes da Mota Oliveira (Coorientador)
Fundação Oswaldo Cruz –Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof.^a Dra. Débora CynamonKligerman (Orientadora)
Fundação Oswaldo Cruz –Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Rio de Janeiro
2022

AGRADECIMENTOS

A Deus e a Nossa Senhora das Graças que me abençoou para que, apesar de todas as turbulências que atravessei durante o doutorado, pude com muita perseverança e fé concluir este sonho.

À minha família, especialmente minha mãe Edith que sempre me incentivou e nunca me deixou desistir, ao meu marido Agrício que me apoiou e esteve junto comigo mesmo nos momentos mais difíceis, aos meus filhos Sophia e Nichollas pela paciência e compreensão nas minhas ausências e alterações de humor. Aos meus enteados Manu e Samuel nos quais dividi as minhas angústias e dúvidas.

A todos meus familiares e amigos, que estando longe ou perto acompanharam e me apoiaram de diversas formas, seja com palavras de incentivo, gestos, atenção e paciência.

Ao meu psicólogo, terapeuta, e amigo Bruno, que me acompanhou durante todo esse período, me escutando, dando força e fazendo enxergar as situações de outra perspectiva para superá-las.

À minha equipe de trabalho, principalmente ao Giovani, Valéria e Giselle que me ajudaram, me apoiaram, seguraram a barra no trabalho de todas as vezes que eu precisei, principalmente no período da pandemia do COVID 19.

Aos meus orientadores, Débora Cynamon e Jaime Oliveira, que apesar das turbulências não me abandonaram, acreditaram no meu projeto e na minha capacidade. Agradeço também pelos ensinamentos, sugestões e paciência.

Aos colegas de turma que estiveram sempre incentivando, em especial a Adriana Pereira, onde ao longo destes anos o doutorado fez nascer uma grande amizade.

A banca examinadora pelo interesse e disponibilidade, na qual tenho profunda admiração e respeito, e que puderam contribuir e me inspirar a chegar ao final desta etapa.

RESUMO

Os medicamentos, quando consumidos, podem ser totalmente ou parcialmente metabolizados. Estes subprodutos são eliminados pelos usuários em suas casas e seguem para o sistema de esgotamento sanitário. Como são desenvolvidos para manterem suas propriedades bioquímicas durante o seu uso, isso pode representar um potencial risco de exposição ambiental. Para identificar os problemas associados aos resíduos de medicamentos no meio ambiente, é necessário calcular e avaliar o risco ambiental destes poluentes. Uma das ferramentas para este cálculo é o quociente de risco. Este estudo teve como objetivo calcular o risco ambiental estimado (QR_{est}) dos resíduos excretados de medicamentos a partir da quantidade distribuída entre 2012 e 2021 pelas unidades de Atenção Primárias à Saúde (APS) do município do Rio de Janeiro (MRJ). Foi necessário identificar as classes de medicamentos mais distribuídas pelas APS, para poder calcular quais causam maior contaminação no meio ambiente e associá-las as áreas de planejamento (AP) onde tiveram maiores QR_{est} a partir da elaboração de mapas de georreferenciamento. A coleta de dados foi realizada através do sistema da secretaria de saúde do MRJ. A cefalexina foi o que apresentou maiores PEC_{est} e QR_{est} . Os antibióticos azitromicina, cefalexina e ciprofloxacino apresentaram alto QR_{est} , exceto a amoxicilina com clavulanato (QR_{est} moderado). Somente o hormônio etinilestradiol teve um QR_{est} moderado, enquanto os demais (levonogestrel e noretisterona) foram insignificantes. A amitriptilina e a fluoxetina foram os antidepressivos que tiveram o QR_{est} moderado, e o clonazepam foi ansiolítico que teve um risco baixo. As AP 3.1 e 5.3 apresentaram maior QR_{est} para a maioria dos medicamentos estudados. Este estudo mostrou que a avaliação do risco ambiental, a partir da quantidade de medicamentos consumidos e sua farmacocinética associada à população atendida, pode servir como uma ferramenta de gestão de riscos e de monitoramento destes compostos nas diferentes matrizes hídricas das AP do MRJ, levando a crer no uso apropriado como ferramenta fundamental.

Palavras-chave: análise de dados; exposição ambiental; poluentes ambientais; resíduos e riscos.

ABSTRACT

Drugs, when consumed, can be fully or partially metabolized. These by-products are disposed of by users in their homes and sent to the sanitary sewage system. As they are developed to maintain their biochemical properties during use, this may represent a potential risk of environmental exposure. To identify the problems associated with drug residues in the environment, it is necessary to calculate and assess the environmental risk of these pollutants. One of the tools for this calculation is the risk quotient. This study aimed to calculate the estimated environmental risk (QRest) of excreted drug residues based on the amount distributed between 2012 and 2021 by Primary Health Care (PHC) units in the city of Rio de Janeiro (MRJ). It was necessary to identify the classes of drugs most distributed by the APS, in order to be able to calculate which ones cause greater contamination in the environment and associate them with the planning areas (PA) where they had the highest QRest from the elaboration of georeferencing maps. Data collection was carried out through the MRJ health department system. Cephalexin was the one that presented the highest PECest and QRest. The antibiotics azithromycin, cephalexin and ciprofloxacin showed a high QRest, except for amoxicillin with clavulanate (moderate QRest). Only the hormone ethinyl estradiol had a moderate QRest, while the others (levonogestrel and norethisterone) were insignificant. Amitriptyline and fluoxetine were the antidepressants that had a moderate QRest, and clonazepam was an anxiolytic that had a low risk. AP 3.1 and 5.3 showed higher QRest for most drugs studied. This study showed that the assessment of environmental risk, based on the amount of drugs consumed and their pharmacokinetics associated with the population served, can serve as a risk management and monitoring tool for these compounds in the different water matrices of the AP of the MRJ, leading to believe in proper use as a fundamental tool.

Keywords: data analysis; environmental exposure; environmental pollutants; residues and risks.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Mapa da divisão do Município do Rio de Janeiro por Áreas de Planejamento (AP).....	42
Figura 2 -	Mapa MRJ com a distribuição da população geral.....	43
Figura 3 -	Gráfico de distribuição da população pelas AP.....	44
Figura 4 -	Mapa MRJ com a distribuição dos logradouros nas diferentes AP.....	45
Figura 5 -	Distribuição das diferentes Unidades Primárias à Saúde (APS) nas Áreas de Planejamento (AP) da cidade do Rio de Janeiro.....	46
Figura 6 -	Mapa do MRJ com as APs e Hidrografia.....	47
Figura 7 -	Interposição entre a distribuição da população nas diferentes AP, as Unidades Primárias à Saúde (APS) e a rede hidrográfica do MRJ.....	48
Figura 8 -	Quantidade de comprimidos de antibióticos consumidos no período de 2012 e 2021 pelas APS do MRJ. Em (A) Amoxicilina com Clavulanato; (B) Azitromicina; (C) Cefalexina e (D) Ciprofloxacino.....	50
Figura 9 -	Quantidade de hormônios consumidos no período de 2012 e 2021 pelas APS do MRJ. Em (A) Etinilestradiol, (B) Noretisterona e (C) Levonogestrel.....	52
Figura 10 -	Quantidade de ansiolíticos e antidepressivos consumidos no período de 2012 e 2021 pelas APS do MRJ. Em (A) Amitriptilina, (B) Clonazepam e (C) Fluoxetina.....	54
Figura 11 -	Maiores valores de quociente de risco estimado (QRest) obtidos nos seus respectivos anos para Amoxicilina com Clavulanato (A) em 2019, Azitromicina (B) em 2020, Cefalexina (C) em 2013 e Ciprofloxacino em 2014 (D).....	69
Figura 12 -	Maiores valores de quociente de risco estimado obtidos nos seus respectivos anos do Etinilestradiol em 2013.....	73
Figura 13 -	Maiores valores de quociente de risco estimado obtidos nos seus respectivos anos para Amitriptilina (A) em 2019, Clonazepam (B) em 2019 e Fluoxetina (C) em 2021.....	74

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Percentuais de cada medicamento excretado pela urina.....	38
Tabela 2 -	Valores de Concentração prevista sem efeito (Predicted No Effect Concentration – PNEC) para cada medicamento.....	40
Tabela 3 -	Classificação do risco ambiental à biota aquática.....	43
Tabela 4 -	Cobertura de esgotamento sanitário no MRJ.....	49
Tabela 5 -	Quantidade fármaco excretado diariamente em mg (QFexc) mg/dia pela população do município do Rio de Janeiro.....	58
Tabela 6 -	Concentração prevista ambiental estimada (PECest) em µg por litro de esgoto gerado pela população atendida pela APS para cada fármaco.....	59
Tabela 7 -	Quociente Risco estimado (QRest) de cada medicamento por ano.....	65
Tabela 8 -	Comparativo entre o Risco e Quociente Risco estimado (QRest) estimado de cada medicamento.....	66

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AP	Área Programática
APS	Atenção Primárias à Saúde
CE	Comunidade Européia
CI50	Concentração de Inibição de Crescimento e Desenvolvimento em 50%
CL50	Concentração Letal em 50%
DBO	Demanda Bioquímica de Oxigênio
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EC50	Concentração Efetiva Média
EMEA	Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos
ERA	Avaliação de Riscos Ambientais
ETE	Estação de tratamento de esgotos
FDA	Food and Drug Administration
FTN	Formulário Terapêutico Nacional
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IFAs	Insumo Farmacêutico Ativo
IQVIA	Diagnosis Insights
LOG K _{ow}	Coefficiente de Partição octanol/água
MRJ	Município do Rio de Janeiro
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PBT	Valores atribuídos a persistência, bioacumulação e ecotoxicidade.
PCP's	Produtos Cuidados Pessoais
PEC	Predictive Environmental Concentration
PEC _{est}	Concentração Ambiental Prevista Estimada
PNAF	Política Nacional da Assistência Farmacêutica
PNAUM	Pesquisa Nacional sobre o Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos no Brasil

PNEC	Predictive No Effect Concentration
PNM	Política Nacional de Medicamentos
POPs	Poluentes Orgânicos Prioritários
Q _{F_{exc}}	Quantidade de Fármaco Excretada
QGIS	Sistema de Informação Geográfica (SIG) de Código Aberto
QR	Quociente de Risco
Q _{Rest}	Quociente de Risco Estimado
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
REMUME	Relação Municipal de Medicamentos Essenciais
SCC	Stockholm County Council
SEP	Science for Environment Policy
SINITOX	Sistema Nacional de Informações Toxicológicas
SMS RJ	Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro
SNIS	Sistema Nacional de Informações sobre Saneamento
SPPW/EXTRANET	Sistema de informação de controle de estoque
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SUS	Sistema Único de Saúde
TDPM	Transtorno Disfórico Pré-Menstrual
TOC	Transtorno Obsessivo-Compulsivo
TPM	Tensão Pré-Menstrual
VAS	Vigilância Ambiental em Saúde
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVOS	14
2.1	GERAL.....	14
2.2	ESPECÍFICOS.....	14
3	REFERENCIAL TEÓRICO	15
3.1	POLÍTICA NACIONAL DE MEDICAMENTOS.....	15
3.2	POLÍTICA NACIONAL DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.....	18
3.3	ESGOTAMENTO SANITÁRIO NO BRASIL.....	20
3.4	O FUTURO DO ESGOTAMENTO SANITÁRIO.....	22
3.5	MEDICAMENTOS NO ESGOTAMENTO SANITÁRIO.....	23
3.6	IMPACTOS AMBIENTAIS PROVOCADOS PELOS RESÍDUOS DE MEDICAMENTOS.....	24
3.7	RISCOS AMBIENTAIS PROVOCADOS PELOS MEDICAMENTOS.....	26
3.8	MEDICAMENTOS CONSIDERADOS NO ESTUDO.....	28
3.8.1	Antibióticos	28
3.8.2	Hormônios	30
3.8.3	Ansiolíticos e Antidepressivos	32
3.9	CÁLCULO DO RISCO AMBIENTAL.....	34
4	MATERIAIS E MÉTODOS	37
4.1	COLETA DOS DADOS.....	37
4.1.1	Informações sobre o Município do Rio de Janeiro (MRJ)	37
4.1.2	Distribuição dos Medicamentos no MRJ	37
4.1.3	Escolha dos Medicamentos no MRJ	37
4.1.4	Metabolização e Excreção dos Medicamentos	38
4.1.5	Volume de Esgoto Gerado	39
4.1.6	Concentração Predita não Efetiva ((Predicted Non Effective Concentration – PNEC)	39
4.2	RISCO AMBIENTAL ESTIMADO (QR est).....	39
4.3	ANÁLISE DOS DADOS.....	41

5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	42
5.1	ÁREA DE ESTUDO.....	42
5.2	CONSUMO DE MEDICAMENTOS.....	49
5.2.1	Antibióticos	49
5.2.2	Hormônios	51
5.2.3	Ansiolíticos e Antidepressivos	54
5.3	EXCREÇÃO DE RESÍDUOS DE MEDICAMENTOS.....	56
5.3.1	Antibióticos	56
5.3.2	Hormônios	61
5.3.3	Ansiolíticos e antidepressivos	62
5.4	RISCO AMBIENTAL ESTIMADO (QRest) DOS RESÍDUOS DE MEDICAMENTOS.....	63
6	CONSIDERAÇÕES DA PESQUISA	77
7	CONCLUSÃO	79
	REFERÊNCIAS	81

1 INTRODUÇÃO

Os medicamentos possuem um papel importante na sociedade que vai desde o combate as enfermidades até o de proporcionar maior expectativa de vida. Contudo, podem ser precursores de agravos à saúde quando utilizados de maneira incorreta ou para fins que divergem de sua indicação terapêutica (UEDA, 2009). Atenta-se que os medicamentos representam a segunda maior causa de intoxicação doméstica (SINITOX, 2009). Este cenário torna-se mais preocupante uma vez que a indústria farmacêutica tem objetivos comerciais e usa estratégias de marketing para influenciar o consumo destes produtos (BARROS, 2000).

Dados recentes mostram que o consumo de medicamentos na América Latina vem crescendo ao longo dos últimos anos (IQVIA, 2021). No relatório publicado pela empresa de informações da área de saúde (IQVIA) mostra que o mercado brasileiro de medicamentos movimentou em 2020 cerca de US\$ 19,5 bilhões, o que representou US\$ 10 bilhões a mais que o México, segundo colocado na lista maiores de consumidores da América Latina (IQVIA, 2021). Dessa forma, o Brasil atualmente é o sétimo país que mais consome medicamentos no mundo, podendo atingir a quinta posição até 2023 (IQVIA, 2021). O consumo crescente de medicamentos pode gerar sobras pelo próprio usuário e/ou ainda nos serviços de saúde, o que muitas vezes pode acarretar o seu descarte inadequado.

Mesmo quando totalmente consumidos, os medicamentos que são totalmente ou parcialmente metabolizados podem cair nos sistemas de esgotamento sanitário e nas bacias hidrográficas (BRANCO, CÁRDENAS, *et al.*, 2021). Isto é preocupante uma vez que os sistemas de tratamento de esgoto e de água não foram projetados para remover e/ou degradar estes tipos de poluentes (SILVEIRA, CALDAS, *et al.*, 2013; DAUGHTON e RUHOY, 2011). Portanto, isto pode representar um potencial risco de exposição ambiental aos resíduos de medicamentos.

O monitoramento de resíduos de medicamentos nos efluentes e nas águas superficiais já é uma realidade há bastante tempo (BILA e DEZOTTI, 2003; CUNHA, PAULA, *et al.*, 2017). Como os medicamentos normalmente são desenvolvidos para manterem suas propriedades bioquímicas durante o período de seu uso terapêutico, eles podem ser persistentes e acumularem no meio ambiente podendo acarretar diversos impactos ambientais (BRANCO, CÁRDENAS, *et al.*, 2021).

Para saber os problemas associados aos resíduos de medicamentos no meio ambiente é necessário calcular o risco ambiental destes poluentes. Uma das ferramentas para esta avaliação é o Quociente de Risco (QR) que é obtido a partir da razão entre a concentração encontrada do poluente (no caso, do medicamento) no ambiente aquático (Predictive Environmental Concentration – PEC) e a sua concentração máxima que não afeta à biota (Predictive No Effect Concentration – PNEC). Para isso, os valores de PNEC devem ser obtidos e constantemente atualizados utilizando testes em diferentes organismos aquáticos (GOMES, 2018). No entanto, esta avaliação necessita ainda da elaboração de programas de monitoramento desses resíduos no ambiente aquático, o que é oneroso devido aos meios analíticos utilizados para este propósito (HOMEM, 2011; VALADARES, 2020; ALCÂNTARA, 2020). Um meio indireto de se estimar os resíduos de medicamentos presentes no meio ambiente é através do seu consumo, uma vez que uma das formas de despejo desses compostos é pela excreção natural (SANTOS, ARAÚJO, *et al.*, 2010).

Portanto, no presente trabalho foi realizado um levantamento do consumo de alguns medicamentos como antibióticos, antidepressivos e hormônios distribuídos pela rede pública de saúde para a população do município do Rio de Janeiro entre os anos de 2012 a 2021. A partir desses dados foi realizada uma estimativa do potencial risco de exposição da biota selvagem aos resíduos naturalmente excretados pela população. Identificando dentro destas classes quais foram os mais consumidos e quais Áreas de Planejamento (APs) estão mais vulneráveis a contaminação ambiental por estes medicamentos.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Calcular o risco ambiental estimado (QR_{est}) dos resíduos de medicamentos excretados a partir da quantidade distribuída entre 2012 e 2021 pelas unidades de Atenção Primárias à Saúde (APS) do município do Rio de Janeiro (MRJ).

2.2 ESPECÍFICOS

- Identificar as classes de medicamentos que foram mais distribuídas pelas APS;
- Estimar a concentração residual para cada medicamento excretado pelas vias sanitárias (PEC_{est}) a partir da quantidade distribuída pela APS;
- Calcular o Quociente Risco estimado para cada medicamento nas diferentes áreas de planejamento (APs) do MRJ a partir dos valores tabelados da concentração não preditiva efetiva (PNEC);
- Associar as APs que tiveram maiores valores de Quociente Risco estimado com a densidade populacional e com as matrizes aquáticas presentes.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 POLÍTICA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

A PNM é parte essencial, da Política Nacional de Saúde e constitui um dos elementos fundamentais para a efetiva implementação de ações capazes de promover a melhoria das condições da assistência à saúde da população conforme expresso no artigo 6º da Lei n.º 8.080/90 (BRASIL, 1990). A PNM contempla diretrizes e define prioridades relacionadas à legislação, incluindo: regulamentação, inspeção, controle e garantia da qualidade, seleção, aquisição e distribuição, uso apropriado de medicamentos, desenvolvimento de recursos humanos e desenvolvimento científico e tecnológico (OLIVEIRA, ASSIS e BARBONI, 2010).

A Política Nacional de Medicamentos (PNM) estabeleceu as diretrizes da ação pública na saúde, pois tem como objetivo de garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, a promoção do uso apropriado e o acesso da população àqueles considerados essenciais. As prioridades e as responsabilidades dos gestores do SUS também são explicitadas na referida política (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001).

Embora o medicamento seja um componente importante para a garantia da saúde, seu uso inadequado pode causar mais prejuízos do que benefícios (BRASIL, 1998). As ações para os seus objetivos são guiadas por diretrizes que vão desde a garantia da qualidade dos diferentes setores da cadeia produtiva dos medicamentos até a orientação e seu uso adequado (FALQUETO, 2007).

As diretrizes da PNM visam assegurar o acesso da população a medicamentos seguros, eficazes e de qualidade, ao menor custo possível, pelos gestores do SUS, nas três esferas de Governo. E sua implementação exigiu a definição ou redefinição de planos, programas e atividades específicas o alcance deste propósito estejam balizadas pelas diretrizes apresentadas a seguir.

- Adoção da relação de medicamentos essenciais: integram o elenco dos medicamentos essenciais aqueles considerados básicos e indispensáveis para atender a maioria dos problemas de saúde da população. A sua revisão é contínua sendo resultado do trabalho do Ministério da Saúde, por meio da Subcomissão Técnica de Atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), do Formulário Terapêutico Nacional (FTN) e dos demais gestores do SUS. Esta revisão tem com intuito promover a efetividade da RENAME, enquanto ferramenta da política pública capaz de garantir a padronização e oferta de

medicamentos no SUS, bem como promover o uso apropriado de medicamentos. Nesta relação ocorre a apresentação de propostas de inclusão ou exclusão em consultas públicas, tendo como orientação a essencialidade dos medicamentos, que prioriza o atendimento dos principais problemas de saúde da população, e a medicina baseada em evidências (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001).

- Regulamentação sanitária de medicamentos: nesta diretriz a ANVISA em ação coordenada com os estados, os municípios e o Distrito Federal é responsável por questões relativas ao registro de medicamentos e à autorização para o funcionamento de empresas e estabelecimentos, bem como as restrições e eliminações de produtos inadequados ao uso, na conformidade das informações decorrentes da farmacovigilância (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001).
- Reorientação da assistência farmacêutica: o modelo de assistência farmacêutica deve ser reorientado de modo que não se restrinja à aquisição e à distribuição de medicamentos. As ações incluídas nesse campo da assistência tem por objetivo implementar, no âmbito das três esferas do SUS, todas as atividades relacionadas à promoção do uso e o acesso da população aos medicamentos essenciais. Deve estar fundamentada na descentralização da gestão, na promoção do uso apropriado dos medicamentos, na otimização e na eficácia do sistema de distribuição no setor público visando a redução de preços inclusive no âmbito do setor privado (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001).
- Promoção do uso apropriado de medicamentos: dois pontos merecem uma atenção especial: à informação relativa às repercussões sociais e econômicas do receituário médico e ao processo educativo dos consumidores sobre: os riscos da automedicação, da interrupção e da troca do medicamento prescrito, e também à necessidade da receita médica e sua retenção, no ato da dispensação de medicamentos sob controle especial da Portaria nº. 344/1998 (entorpecentes, psicotrópicos) e da RDC 20/2011 (antimicrobianos), com retenção de receita e escrituração. Todas essas questões também devem ser objeto de atividades dirigidas aos profissionais prescritores e aos dispensadores (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001).

Em se tratando especificamente da promoção do uso apropriado é importante destacar que, a automedicação é bastante estimulada pela propaganda direcionada aos usuários e prescritores (GOMES, 2006). E a entrega Amostras grátis de medicamentos é um dos veículos de influência comercial utilizados pelos fornecedores. Quando não distribuídas podem se transformar em resíduos nos consultórios médicos e quando distribuídas sem controle podem perder sua validade sem ter sido utilizados e ter destinação final inadequada na residência do paciente.

- Desenvolvimento científico e tecnológico: incentivo a revisão das tecnologias de formulação farmacêutica e promoção da dinamização de pesquisas na área, com destaque para aquelas consideradas estratégicas bem como a integração entre universidades, instituições de pesquisa e empresas do setor produtivo. Além de ser estimuladas medidas de apoio ao desenvolvimento de tecnologia de produção de fármacos, em especial os constantes da RENAME, e de estímulo à sua produção nacional, de forma a assegurar o fornecimento regular ao mercado interno e a consolidação e expansão do parque produtivo instalado no País. Além de incentivar a produção de medicamentos destinados ao tratamento de patologias cujos resultados tenham impacto sobre a saúde pública ou que são adquiridos em sua quase totalidade pelo setor público (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001).
- Promoção da produção de medicamentos: efetiva articulação das atividades de produção de medicamentos da RENAME, a cargo dos diferentes segmentos industriais (oficial, privado nacional e transnacional). Neste contexto, a produção além da comercialização, a prescrição e o uso de medicamentos tem importante enfoque com a adoção de medicamentos genéricos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001).
- Garantia da segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos: fundamenta-se no cumprimento da regulamentação sanitária, concernentes às boas práticas de fabricação, destacando-se as atividades de inspeção e fiscalização. Sendo necessário o provimento da sistematização do arcabouço legal existente, adequando-o aos princípios e diretrizes constitucionais e legais do SUS, bem como ao processo de descentralização da gestão (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001).
- Desenvolvimento e capacitação de recursos humanos: contínuo desenvolvimento e capacitação do pessoal envolvido nos diferentes níveis de gestão, programas e atividades permita operacionalizar a Política Nacional de Medicamentos, de modo a que o setor saúde possa dispor de recursos humanos - em qualidade e quantidade – cujo provimento, adequado e oportuno, é de responsabilidade das três esferas gestoras do SUS, sendo considerado indispensável a adequação dos cursos de formação aos profissionais de saúde. Além disso, todos os aspectos inerentes às diretrizes fixadas devem ser abordados pela Coordenação Geral de Recursos Humanos para o SUS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001).

Para garantir a ação efetiva dos medicamentos é necessária uma discussão sobre prevenção e promoção da saúde, pois este contexto dá suporte às políticas de saúde pública. A prevenção da saúde é vista como um instrumento de controle do risco de propagação de eventos, enquanto a sua promoção é um instrumento de articulação do conhecimento e da prática. Ambos possuem uma visão ampliada dos problemas de saúde e de qualidade de vida embasados em

evidências científicas capazes de associar as condições de vida com a situação de saúde (TREVISOL, FERREIRA e KARNOPP, 2010).

As alterações no perfil de consumo dos medicamentos vêm sendo influenciadas pelo aumento da expectativa de vida, pelo tratamento de doenças crônicas e por novos procedimentos de alto custo. Além disso, o uso irracional e desnecessário desses produtos e o estímulo à automedicação, induzidos pelas propagandas, configuram-se como importantes fatores na demanda por medicamentos (FAGUNDES, SOARES, *et al.*, 2007). Como meio de garantir o medicamento adequado ao tratamento da saúde da população são necessárias as ações da assistência farmacêutica.

3.2 POLÍTICA NACIONAL DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

Após a aprovação do Plano Nacional de Saúde, em 2004, que a Política Nacional de Medicamentos (PNAF) foi efetivada e os medicamentos começaram a ser inseridos no contexto dos riscos e agravos a saúde, o que inclui a intensificação de campanhas educativas sobre o uso correto e adequado dos medicamentos como instrumento de conscientização e prevenção (BRASIL, 2004).

A Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF) foi estabelecida com base nos seguintes princípios: como parte integrante da Política Nacional de Saúde, envolvendo um conjunto de ações voltadas à promoção, proteção e recuperação da saúde e garantindo os princípios da universalidade, integralidade e equidade; como política pública norteadora para a formulação de políticas setoriais, entre as quais destacam-se as políticas de medicamentos, de ciência e tecnologia, de desenvolvimento industrial e de formação de recursos humanos, dentre outras, garantindo a intersetorialidade inerente ao sistema de saúde do país (SUS) e cuja implantação envolve tanto o setor público como privado de atenção à saúde; tratar de um conjunto de ações voltadas à promoção, proteção e recuperação da saúde, tanto individual como coletivo, tendo o medicamento como insumo essencial e visando o acesso e ao seu uso apropriado; e a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis, voltados para a melhoria da qualidade de vida.

Dentre os eixos estratégicos que englobados pela PNAF podemos destacar: a garantia de acesso e equidade às ações de saúde, incluindo, necessariamente, a Assistência Farmacêutica; a manutenção de serviços de assistência farmacêutica na rede pública de saúde,

nos diferentes níveis de atenção; a qualificação dos serviços de assistência farmacêutica existentes, nos diferentes níveis de atenção; a descentralização das ações, desenvolvimento, valorização, formação, fixação e capacitação de recursos humanos; a modernização e ampliação da capacidade instalada e de produção dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais; a utilização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), como instrumento racionalizador das ações no âmbito da assistência farmacêutica; a pactuação de ações intersetoriais que visem à internalização e o desenvolvimento de tecnologias que atendam às necessidades de produtos e serviços do SUS; a definição e pactuação de ações intersetoriais que visem à utilização das plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos no processo de atenção à saúde; a construção de uma Política de Vigilância Sanitária que garanta o acesso da população a serviços e produtos seguros, eficazes e com qualidade; o estabelecimento de mecanismos adequados para a regulação e monitoração do mercado de insumos e produtos estratégicos para a saúde, incluindo os medicamentos; e a promoção do uso apropriado de medicamentos, por intermédio de ações que disciplinem a prescrição, a dispensação e o consumo (BRASIL, 2004).

A Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF), estabelece que a Assistência Farmacêutica desenvolve um conjunto de ações interligadas envolvendo a pesquisa, o desenvolvimento e a produção de medicamentos e insumos, assim os aspectos que envolvem a sua seleção, programação, aquisição, distribuição, dispensação, assim como a garantia da qualidade dos produtos e serviços, incluindo ainda o acompanhamento e avaliação de consumo.

Na etapa de programação é onde se realiza a estimativa das quantidades a serem adquiridas visando atender as demandas dos serviços disponibilizados pelas Unidades de Saúde, levando em consideração o espaço para armazenamento e o tempo de ressuprimento. Recomenda-se a utilização de uma lista padrão que pode ser a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e/ou a Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (REMUME), sendo importante utilizar a que melhor represente a necessidade da população, de acordo com seu o perfil epidemiológico. A RENAME e a REMUME são instrumentos técnico-orientativo que contribuem para promover a promoção do uso apropriado de medicamentos e a melhorar a qualificação da gestão do SUS (COSTA, TAVARES, *et al.*, 2021).

A Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF) representa o conjunto de ações destinadas a propiciar o acesso da população aos medicamentos necessários ao tratamento de sua saúde sendo responsável pela avaliação dos programas federais de fornecimento de medicamentos (NEGRI, 2002). A assistência farmacêutica não se limita à aquisição e distribuição de medicamentos, mas também preconiza a reorientação do próprio modelo. Este modelo deve estar fundamentado na descentralização da gestão, na promoção do uso apropriado

dos medicamentos, na eficácia do sistema de distribuição público e no desenvolvimento de iniciativas que permitam a redução de preços, inclusive no sentido de proporcionar o acesso à população no âmbito do setor privado (NEGRI, 2002). Além disso, a Resolução nº 338/2004 que aprovou a PNAF define o medicamento como insumo essencial da assistência (BRASIL, 2004).

Somente com a efetivação de políticas de assistência farmacêutica, que os medicamentos passaram a ser discutidos sob o contexto de riscos e agravos a saúde. As políticas públicas têm sido discutidas e a legislação atualizada com vistas a garantir o desenvolvimento sustentável e a preservação da saúde pública. A política Nacional de Saúde (PNS) e a Política Nacional de Resíduos Sólidos (PNRS) ainda tentam se articular no sentido de estabelecer interfaces entre a saúde pública e as questões ambientais. Mesmo a Vigilância Ambiental em Saúde, consolidada em 2010 pela Portaria 410 do Ministério da Saúde, que inclui no seu contexto de atuação a avaliação de riscos e agravos a saúde provocados por alterações ambientais, os resíduos de medicamentos não estão sendo abordados. Mostrando que o Brasil carece de legislação específica para o gerenciamento de resíduos de medicamentos com a abrangência e o alinhamento da PNRS e, sobretudo no que se relaciona com a promoção do uso apropriado de medicamentos no contexto das Políticas Públicas de Saúde (OLIVEIRA, 2015).

Apesar da PNS reconhecer o risco dos medicamentos, ele não considera questões relacionadas aos seus resíduos na introdução da prática de destinação adequada dos resíduos sólidos urbanos, nem tão pouco na estruturação da Vigilância Ambiental em Saúde (VAS). A VAS também faz parte das premissas da PNS e está relacionada à detecção de qualquer mudança no meio ambiente que possa interferir na saúde humana (MINISTÉRIO DA SAÚDE e FUNASA, 2002).

Os medicamentos são reconhecidos como poluentes emergentes e o crescimento do seu consumo pode gerar sobras nos domicílios e nos serviços de saúde, podendo levar a um descarte inadequado. Pesquisas têm demonstrado que os sistemas de tratamento de água e esgoto não são eficientes na remoção dos resíduos desses poluentes (SILVEIRA, CALDAS, *et al.*, 2013; DAUGHTON e RUHOY, 2011).

3.3 ESGOTAMENTO SANITÁRIO NO BRASIL

A importância dos serviços de tratamento de água e de esgoto na saúde e bem-estar da população é amplamente reconhecida. Os serviços de saneamento básico são essenciais e

podem gerar fortes impactos sobre a saúde das pessoas e ao meio ambiente. A melhora do sistema de saneamento básico pode ser compreendida como melhoria na qualidade de vida do cidadão (MENDONÇA e MOTTA, 2005).

Segundo a Política Nacional de Saneamento, o saneamento básico inclui o abastecimento de água, o esgotamento sanitário, o manejo resíduo sólido e a drenagem pluvial (BRASIL, 2007).

O Brasil possui índices insatisfatórios de acesso aos serviços de saneamento básico que é o reflexo dos investimentos insuficientes no setor nas últimas décadas. Algumas ações, no entanto, demonstram o início de avanços na correção deste déficit. Em 2000, o País foi signatário dos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio propostos pela Organização das Nações Unidas (ONU), da qual é integrante. Segundo este documento, o Brasil busca, dentre outras metas, diminuir pela metade a população sem acesso à água potável e esgotamento sanitário adequado (UNITED NATIONS, 2015).

O Objetivo de Desenvolvimento Sustentável 6, é um dos 17 objetivos que fazem parte da agenda mundial adotada pela Cúpula das Nações Unidas em setembro de 2015, onde pretende assegurar a disponibilidade e a gestão sustentável da água e saneamento para todos, cuja meta é a universalização da água e do esgotamento sanitário (NUNES, ALMEIDA e TARGA, 2020).

No entanto, a realidade ainda não é boa. Segundo dados do Sistema Nacional de Informações de Saneamento (SNIS, 2017), 93,0% da população urbana brasileira é atendida por rede de abastecimento de água, representando um contingente de cerca 160 milhões de pessoas atendidas por esse serviço. Já com relação ao esgotamento sanitário, o último diagnóstico revelou que 60,2% da população urbana possui rede coletora de esgoto. Apesar das iniciativas governamentais visando o desenvolvimento dos serviços de saneamento prestados pelos municípios, as deficiências verificadas no setor ainda são expressivas como ocorre em municípios pequenos (com até 30.000 habitantes) que muitas das vezes não contam com acesso ao esgotamento sanitário. Além da necessidade na ampliação da coleta de esgoto garantindo esse serviço a uma maior parcela da população, esta ação deve ser realizada também no seu tratamento pois somente 46,0% do esgoto gerado é coletado e tratado no país (SNIS, 2021). Vale destacar que este número não reflete a realidade quanto a eficiência do tratamento no que diz respeito a remoção de contaminantes importantes como matéria orgânica e nutrientes, bem como dos micropoluentes orgânicos, incluindo os medicamentos.

3.4 O FUTURO DO ESGOTAMENTO SANITÁRIO

Nos últimos anos, tem-se observado que a finalidade dos projetos de saneamento migrou de sua concepção sanitária clássica para uma abordagem ecossistêmica. Essa concepção visa não só promover a saúde do homem, mas também conservar o meio ambiente. A história do saneamento no Brasil é permeada por aspectos institucionais e de regulação sobre a qualidade da água, que se modificaram na medida em que os conceitos de saúde e meio ambiente foram sendo incorporados. Com isso, a avaliação ambiental dos efeitos dos sistemas de saneamento nas cidades consolidou-se como uma etapa importante no processo de planejamento, no que se refere à formulação e seleção de alternativas e a elaboração e detalhamento dos projetos selecionados. Na avaliação ambiental foi possível incluir questões referentes à implementação dos sistemas de saneamento, tanto com relação aos seus efeitos positivos quanto os negativos (DIAS e ROSSO, 2011). Este conceito assume caráter de forte condicionante das alternativas tecnológicas a serem analisadas e implementadas, ocorrendo, muitas vezes, a predominância dos critérios ambientais em relação aos econômicos (PIMENTEL, CORDEIRO e BRASIL, 1998). Por outro lado, verifica-se a ausência de instrumentos de planejamento relacionados à saúde, constituindo, no Brasil, uma importante lacuna em programas governamentais no setor de saneamento (HELLER, 1998).

O acesso aos sistemas de abastecimento de água e de esgotamento sanitário vem sendo discutido como importante tema ambiental. No entanto, apesar de haver uma mudança no foco, os objetivos de saúde e ambientais não são os mesmos. Isto fica evidente quando se examina os padrões de qualidade da água relacionados aos aspectos de proteção do corpo receptor (ponto de vista ambiental) e o aspecto de potabilidade, diretamente associado à qualidade da água fornecida ao consumidor (ponto de vista da saúde) (LIJKLEMA, 1995; NASCIMENTO e SPERLING, 1998).

Um dos desafios na implementação tecnológica em esgotamento sanitário pensando nas questões ambientais é a remoção de nutrientes dos esgotos sanitários. Segundo o Atlas de Esgotos, das 2.657 estações de tratamento de esgoto instaladas no Brasil, menos de 5% conseguem atingir uma alta eficiência na remoção de matéria orgânica (> 80% em termos de Demanda Bioquímica de Oxigênio - DBO) e de remoção de nitrogênio e fósforo (ANA, 2020). O descarte destes nutrientes nos recursos hídricos representa a causa de diversos efeitos deletérios à vida aquática como eutrofização e a mortandade de peixes (BRANCO, CÁRDENAS, *et al.*, 2021). Vale destacar que em sua nova revisão, a resolução Conama 430

não incluiu exigências relativas ao descarte de nutrientes, principalmente o fósforo (BRASIL, 2011).

Além dos contaminantes chamados de “clássicos”, um grupo de poluentes vem se destacando no cenário mundial e que tornam ainda mais desafiadora a questão da escolha tecnológica a ser implementada nos sistemas de esgotamento sanitário brasileiro: a presença dos micropoluentes emergentes. Estes poluentes são substâncias que podem prejudicar a biota aquática e a saúde humana em algum momento de seu ciclo de vida, mas que ainda não possuem recomendações legal ou normativa em muitos países quanto a concentração segura em seu lançamento no meio ambiente (GAVRILESCU, DEMNEROVA , *et al.*, 2015). Dentre os micropoluentes emergentes que vem sendo encontrados nos sistemas hídricos, destacam-se os medicamentos e o sistema de esgotamento sanitário é uma das principais fontes deste descarte (HEBERER, 2002)

3.5 MEDICAMENTOS NO ESGOTAMENTO SANITÁRIO

Desde o fim da Segunda Guerra Mundial que vem sendo observado o despejo de medicamentos e os produtos de cuidados pessoais (PCPs) provocando a alteração na qualidade dos recursos hídricos (ESCHER, AMÉRICO- PINHEIRO, *et al.*, 2019). A ocorrência e as implicações de resíduos farmacêuticos no meio ambiente são uma preocupação emergente. Dias Cruz *et al.* (2003) e Daughton *et al.* (1999) já relatavam a presença de fármacos nos efluentes de águas residuais e sinalizaram a necessidade de aumentar a atenção frente aos resíduos de medicamentos.

Os medicamentos muitas vezes possuem comportamento físico-químico semelhantes, tal como outros compostos prejudiciais como os xenobióticos¹ que são bioacumuladores e induzem efeitos adversos em organismos terrestres ou aquáticos. Devido à sua introdução contínua, os medicamentos são considerados compostos pseudo persistentes no ambiente (DAUGHTON e TERNES, 1999; STACKELBERG, FURLONG, *et al.*, 2004).

Eles são lançados no ambiente como resultado dos processos de fabricação, eliminação inadequada ou excreção metabólica. As vias de entrada mais significativas de medicamentos

¹ Xenobiótico é o termo usado para designar substâncias químicas estranhas ao organismo humano. Podem ou não ter efeito nocivo à saúde, sendo que tal efeito possui relação com diversos fatores, como por exemplo a quantidade e o tempo de exposição do indivíduo a alguma(s) dessa(s) substância(s).

no ambiente estão relacionadas com o lançamento de esgotos e com excrementos de animais (STACKELBERG, FURLONG, *et al.*, 2004; ARIESE, ERNST e SIJM, 2001).

Muitas classes de medicamentos já foram detectadas no meio ambiente. Deles incluem os antibióticos, os analgésicos e os anti-inflamatórios, os agentes lipídicos reguladores, os beta-bloqueadores, os anti-epilépticos, os esteróides e os hormônios (MACHADO, LEAL, *et al.*, 2020; BANSAL, BALA e GULSHAN, 2018; COSTA JUNIOR, PLETSCHE e TORRES, 2014; ESCHER, AMÉRICO- PINHEIRO, *et al.*, 2019; LARSSON e FLACH, 2022); Embora suas concentrações ambientais sejam baixíssimas (entre $\mu\text{g/L}$ e ng/L), eles podem desencadear diversas reações bioquímicas nos organismos aquáticos (BRICIU, KOT-WASIK e NAMIESNIK, 2009; JORGENSEN e HALLING-SORENSEN, 2000; ROBINSON e HELLOU, 2009). Dentre todas essas classes de medicamentos encontradas, os antibióticos, os esteróides e hormônios parecem ser os que mais podem prejudicar o ciclo de vida da biota aquática (ALCÂNTARA, 2020; BRANCO, CÁRDENAS, *et al.*, 2021; COSTA JUNIOR, PLETSCHE e TORRES, 2014; GOMES, TIMO, *et al.*, 2021).

Um dos grandes desafios para a engenharia sanitária é o desenvolvimento e a implementação de tecnologias capazes de remover e/ou eliminar estes resíduos do esgoto sanitário antes que possam entrar nos recursos hídricos. A eficiência de remoção desses compostos pelas estações de tratamento de esgotos (ETEs) já em operação é muito duvidosa (PESCARA, 2014; HOMEM, 2011; CAMINADA, 2008; SILVA, WOLFF e CARISSIMI, 2022).

3.6 IMPACTOS AMBIENTAIS PROVOCADOS PELOS RESÍDUOS DE MEDICAMENTOS

A contaminação dos corpos hídricos por resíduos de medicamentos é um tema de extrema relevância. Isto porque o lançamento de efluentes domésticos, industriais e hospitalares com estes resíduos podem causar impactos à saúde da população e ao meio ambiente.

Estudos vem apontando que os antibióticos apresentam grande toxicidade para bactérias ambientais, podendo levar ao desenvolvimento de espécies bacterianas resistentes, tornando o medicamento ineficaz no tratamento de várias doenças infecciosas (AGUNBIADE e MOODLEY, 2016; AZANU, STYRISHAVE, *et al.*, 2018; DANNER, ROBERTSON, *et al.*, 2019). Logo a presença dessas substâncias na água deixa de ser apenas um problema ambiental, passando a ser também de saúde pública (BRANCO, ALBERT e ROMÃO, 2021; HERNANDO, MEZCUA, *et al.*, 2006; HOMEM, 2011; GONZÁLEZ S., 2012).

Os antibióticos podem interferir na ecologia microbiana selecionando bactérias resistentes, interferindo na variabilidade genética e fenotípica, afetando a criação de biofilmes e a expressão gênica entre populações bacterianas (CAIRNS, RUOKOLAINEN, *et al.*, 2018). Estes efeitos podem alterar as interações competidoras das espécies e, com isso, o funcionamento e a estrutura dos agentes microbianos (BAQUERO, MARTÍNEZ e CANTÓN, 2008; BOUKI, VENIERI e DIAMADOPOULOS, 2013).

A presença dos resíduos de antibióticos no meio ambiente, mesmo em baixa concentração, pode causar um impacto à biota microbiana e à saúde humana, causando resistência bacteriana. Com os avanços das pesquisas, ainda são poucos estudos investigativos sobre os antibióticos, no Brasil e em grande parte do mundo. É de suma importância o controle desses poluentes nos corpos hídricos, para subsidiarem políticas públicas e medidas possíveis e efetivas relativas à sua regulação em águas brasileiras (BRANCO, ALBERT e ROMÃO, 2021).

Os psicofármacos apresentam ação direta no sistema nervoso e tem apresentado grande preocupação ambiental, pois estudos encontrados seus resíduos em estações de tratamento de efluentes, em águas superficiais, em sedimentos e em tecidos de organismos aquáticos (BASTOS, 2016; BROOKS, FORAN, *et al.*, 2002; POMPÊO, MOSCHINI-CARLOS e LÓPEZ-DOVAL, 2022). Pesquisas envolvendo esses psicofármacos mostram sua baixa biodegradabilidade e sua persistência no ambiente, gerando potencial risco de efeitos ecotoxicológicos (COSTA JUNIOR, PLETSCHE e TORRES, 2014; CAMINADA, 2008; BORRELY, CAMINADA, *et al.*, 2012). MINGUEZ *et al.*, (2014) observaram os efeitos de antidepressivos no crescimento, desenvolvimento e sobrevivência de sete espécies aquáticas e marinhas de diferentes níveis tróficos. Os resultados deste estudo mostraram que uma ampla faixa de variações nos valores de EC_{50}^2 variando de baixa $\mu\text{g/L}$ para ng/L . Essa diferença de sensibilidade entre os bioensaios destaca a necessidade de usar uma bateria de testes, pois com base em níveis de toxicidade aguda, os antidepressivos podem ser muito tóxicos aos organismos aquáticos e seus impactos sobre as algas são preocupantes.

Dentre os grupos de medicamentos mais estudados em relação aos impactos no meio ambiente estão os hormônios. Estudos apontam que a exposição contínua aos resíduos de medicamentos hormonais pode estar relacionada a alterações bioquímicas e histopatológicas,

² A concentração efetiva média (EC_{50}) é a concentração de uma substância em um meio ambiental que se espera produzir um determinado efeito em 50% dos organismos de teste (geralmente o crustáceo planctônico *Daphnia*) em uma determinada população sob um conjunto definido de condições.

redução significativa na taxa de fertilização, diminuição na eclosão de ovos e modificações comportamentais no sexual em espécies de peixes, anfíbios, crustáceos e gastrópodes (SILVA, ROCHA, *et al.*, 2012; BERGMAN, HEINDEL, *et al.*, 2013; GIUSTI, LAGADIC, *et al.*, 2014; LUNA, PLAUTZ e SALICE, 2015; GARMSHAUSEN, KLOAS e HOFFMANN, 2015). O efeito que mais preocupa a comunidade científica é o de feminização (desenvolvimento de características sexuais femininas em machos, incluindo anatomia reprodutiva feminina), pois compromete o ciclo reprodutivo de toda uma espécie, podendo desencadear um desequilíbrio ecossistêmico (GILBERT, 2012).

Os antibióticos podem causar resistência entre as populações bacterianas, os antidepressivos podem alterar o ciclo de vida de alguns organismos e os hormônios têm relação com a reprodução e desenvolvimento de diversos organismos (BIELEN, SIMATOVI, *et al.*, 2017; LARANJEIRA, 2019; GARMSHAUSEN, KLOAS e HOFFMANN, 2015)). No entanto, o risco ecológico associado com a ocorrência da maior parte dos produtos farmacêuticos no meio ambiente não está suficientemente descrito. Sendo assim, alguns medicamentos podem provocar efeitos semelhantes aos denominados poluentes orgânicos prioritários (POPs). Isto indica a importância de um conhecimento mais abrangente sobre a avaliação de risco que estes compostos podem representar para os organismos.

3.7 RISCOS AMBIENTAIS PROVOCADOS PELOS MEDICAMENTOS

São vários os conceitos de risco, mas um ponto comum entre eles é a inclusão da noção de probabilidade. Segundo PORTO (2007), existem duas dimensões de complexidade para melhor compreender os riscos ambientais: a dimensão epistemológica relacionada ao aumento das incertezas e a dimensão social relacionada ao aumento das vulnerabilidades. Para CONWAY (1982), risco é definido como a medida da probabilidade e da gravidade de efeitos adversos e de acordo com INHABER (1982) o risco é definido como a probabilidade de ocorrer acidentes e doenças, resultando em ferimentos ou mortes. O grau de risco está relacionado ao efeito adverso que pode resultar de uma ação particular. Entre os diferentes tipos de risco existentes, citam-se o econômico, o de vida e saúde e o risco ambiental.

O uso de métodos de análises matemáticas do risco fornece subsídios objetivos e racionais para auxiliar na tomada de decisão. Uma maneira de expressar o risco matematicamente é por intermédio do uso da probabilidade, estando sempre entre os números

zero e um. Um evento impossível de acontecer tem probabilidade igual a zero, ao passo que um evento certo de acontecer tem probabilidade igual a um. Todos os outros casos se situam entre esses dois números (BRILHANTE e CALDAS, 1999).

Os princípios gerais e orientações para a avaliação dos riscos ambientais (ERA) provocados pelos medicamentos foram introduzidos inicialmente pela Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos (EMA, em inglês) e pela Agência Americana responsável pela regulamentação de alimentos e medicamentos (Food and Drug Administration – FDA) (EC, 1996; FDA, 1998). Na Diretiva 2001/83/CE (CE, 2001), a Comissão Europeia (CE) afirmou que para a autorização de comercialização de um medicamento para uso humano a utilização deve ser acompanhada de uma ERA. A EMA (EMA, 2003) descreve a importância de incluir não só uma avaliação da exposição ambiental para prever a concentração ambiental, mas também fatores de avaliação que indicam os efeitos toxicológicos ou farmacológicos provocados pelos medicamentos aos sistemas biológicos no meio ambiente, tais como a genotoxicidade, neurotoxicidade, imunotoxicidade, toxicidade celular, ou eventos de disruptores endócrinos (HANSEN, 2001).

No caso específico da FDA, a exigência prévia da avaliação dos efeitos provocados pelo fármaco serve para prever a concentração de substâncias medicamentosas para a qual os efeitos adversos ambientais não são esperados (FDA, 1998). Isto porque em muitos Estados Americanos, o descarte de medicamentos não utilizados pode ser realizado pelas vias sanitárias normais, evitando assim os custos de seu recolhimento previsto pela logística reversa (OLIVEIRA, LACERDA, *et al.*, 2019).

A avaliação do risco ambiental provocado pelo fármaco como ferramenta de gestão para a liberação da comercialização de medicamentos já é praticada em alguns países como na Suécia e na Alemanha (OLIVEIRA, LACERDA, *et al.*, 2019). Ele preza não só o descarte voluntário de medicamento pelas vias sanitárias como ocorre em alguns Estados Americanos, como pode prever os impactos provocados pela excreção natural a partir do uso terapêutico dos medicamentos. Atualmente, dentre as classes de medicamentos que apresentam maior potencial de impacto negativo ao meio ambiente destacam-se os antibióticos e os hormônios estrogênicos. Devido a uma maior procura para tratamentos relativos à ansiedade e ao estresse provocados pela sociedade moderna, os ansiolíticos e antidepressivos também foram utilizados neste estudo.

3.8 MEDICAMENTOS CONSIDERADOS NO ESTUDO

3.8.1 Antibióticos

O surgimento da terapia antimicrobiana mudou o curso das doenças infecciosas graves, sendo um dos grandes avanços da humanidade pois as infecções causam mortes em todo o mundo, principalmente nos países menos desenvolvidos. A introdução dos antibióticos na terapêutica representou um grande avanço para a saúde pública levando a uma significativa redução na morbimortalidade por doenças infecciosas (OLIVEIRA e MUNARETTO, 2010). No entanto, a resistência aos antibióticos é um dos grandes desafios de saúde global para o século 21 (PINTO , SILVA , *et al.*, 2014). Estima-se que as infecções resistentes aos antibióticos podem ser responsáveis por 10 milhões de mortes anualmente até 2050 (ANVISA, 2020).

Esta resistência provém de estímulos que provocam mudanças genéticas nas bactérias que estão sendo expostas aos antibióticos mesmo em baixas concentrações. Neste processo ocorre a amplificação e transferência desses genes entre bactérias que possam habitar humanos, animais e/ou o meio ambiente (LARSSON e FLACH, 2022). Muitos desses genes de resistência estão alocados em plasmídeos bacterianos que podem ser autoduplicar e se transferirem para outras cepas bacterianas inclusive com diferentes Gram, fenômeno denominado de conjugação (GALVÃO, 2021).

Assim como ocorre para os demais medicamentos, o descarte de esgotos é uma fonte de despejo de antibióticos no meio ambiente. Tanto o esgoto quanto as estações de tratamento de esgotos são ambientes que abrigam densas e complexas comunidades bacterianas incluindo organismos patógenos. Logo, é provável que nestes ambientes possa ser um local de evolução da resistência antimicrobiana (LARSSON e FLACH, 2022). Destaca-se ainda que nessas estações de tratamento pode ocorrer degradação e/ou remoção desses antibióticos, mas alguns produtos de degradação podem manter sua ação antimicrobiana (SEP, 2021).

A ocorrência de antibióticos no meio ambiente e os seus efeitos prejudiciais justificam a sua inclusão nas regulações ambientais de forma semelhante à aplicada para outras substâncias perigosas (LARSSON e FLACH, 2022; DANNER, ROBERTSON, *et al.*, 2019; RODRIGUEZ-MOZAZ, CHAMORRO, *et al.*, 2015). Para isso é importante que sejam definidos limites ambientais seguros, padrões de referência e protocolos de tratamento para estes compostos. Além disso, a definição de níveis máximos aceitáveis no solo e na água para

cada antibiótico e estes devem estar abaixo daqueles capazes de desenvolver resistência antimicrobiana (SEP, 2021).

No presente estudo, os antibióticos utilizados foram a amoxicilina com clavulanato, a azitromicina, a cefalexina e o ciprofloxacino.

A amoxicilina é um antibiótico da classe dos “ β -lactâmicos” que possui a capacidade de inibir a síntese de peptidoglicana. Já o clavulanato atua inibindo as enzimas beta-lactamases que são responsáveis pela quebra e inativação da amoxicilina. Logo, é comum a combinação desses dois antibióticos com amplo espectro de ação contra muitos microrganismos gram-positivos e gram-negativos.

A amoxicilina possui maior biodisponibilidade, e uma melhor absorção após administração por via oral, em relação a ampicilina, atingindo concentrações duas vezes mais elevadas no sangue do que a ampicilina. Esses fatores, aliados a um baixo custo e poucos efeitos colaterais, tornou a amoxicilina um dos medicamentos mais utilizados e conhecidos, sendo um dos antibióticos mais prescritos para crianças (KOROLKOVAS e FRANÇA, 2008; TUCKWELL, 2015; SILVA, WOLFF e CARISSIMI, 2022).

Assim como outras penicilinas, a principal via de eliminação da amoxicilina é através dos rins, enquanto para clavulanato os seus mecanismos podem ser renais e não-renais. Aproximadamente 60 a 70% da amoxicilina e 40 a 65% de ácido clavulânico são excretados sem modificações pela urina durante as primeiras 6 horas após a administração de dose única de um comprimido de 500 mg (Amoxicilina, clavulanato potássio (bula)).

A azitromicina é um antibiótico semissintético da eritromicina e pertence à classe dos “novos macrolídeos” que atuam na inibição de síntese proteica bacteriana. Ele é indicado em infecções do trato respiratório inferior e superior incluindo bronquite, pneumonia, sinusite e faringite, da pele e tecidos moles e em otite média aguda. Aproximadamente 12% da dose administrada pode ser excretada na urina em até 3 dias como fármaco inalterado, sendo que a maior parte dessa excreção ocorre ainda nas primeiras 24 horas de uso (AZITROMICINA bula).

A azitromicina foi utilizada como um medicamento no combate a infecção do coronavírus COVID-19 durante a pandemia devido as suas propriedades antibacterianas, anti-inflamatórias e antivirais. Isto porque os macrolídeos têm sido usados para tratar outras infecções virais (HINKS, CURETON, *et al.*, 2021). No entanto, não foi encontrada uma associação condizente com melhoras nos sintomas provocados pela COVID-19 e a administração da azitromicina (FURTADO, BERWANGER, *et al.*, 2020).

A cefalexina é um antibiótico semissintético pertencente ao grupo das “cefalosporinas” que é um derivado das penicilinas, logo atuam na inibição da peptidoglicana. Este antibiótico

também possui amplo espectro de ação sendo indicado para o tratamento de sinusites, infecções do trato respiratório, da pele e tecidos moles, do trato geniturinário, ósseas e dentárias, além de otite média. A cefalexina é rapidamente absorvida após administração oral, sendo excretada na urina por filtração glomerular e secreção tubular. Cerca de mais 90% do fármaco é excretado inalterado dentro de 8 horas de administração (CEFALEXINA bula).

O ciprofloxacino é um antibiótico pertencente à classe das fluorquinolonas que atua inibindo a enzima topoisomerase bacteriana impedindo a replicação do seu DNA, logo é um composto bacteriostático. Ele é indicado para o tratamento de vários tipos de infecções respiratórias, do trato urinário, digestivas e inclusive o tratamento da gonorreia. Sua excreção ocorre pelos rins na sua forma inalterada, e por via extra renal em menor extensão (CIPROFLOXACINO bula).

3.8.2 Hormônios

As terapias hormonais são utilizadas de modo a intervir ou otimizar a saúde reprodutiva e sexual de mulheres e o seu bem-estar. Os contraceptivos hormonais são uma das classes de medicamentos mais prescritos na história farmacêutica e podem ser encontrados disponíveis em uma variedade de combinações e formas farmacêuticas. Eles também têm racionalidades controversas que não se limitam à contracepção e ao tratamento da menopausa, incluindo a regulação dos ciclos menstruais, o controle da forma física ou o desempenho sexual e social (EDMONDS e SANABRIA, 2016).

Os hormônios sexuais foram comercializados pela primeira vez no final da década de 1950 como tratamentos para transtornos menstruais. Suas propriedades contraceptivas foram apresentadas como “efeitos colaterais” para mensurar o nível de aceitação no mercado de um novo medicamento controverso (MARKS, 2001). Hoje, o controle de natalidade é a principal indicação aprovada de contraceptivos hormonais, embora existam vários usos não recomendados, incluindo o alívio de cólicas menstruais, a supressão menstrual, a regularização do ciclo, a recuperação da libido e indicações do “estilo de vida”. Desde sua invenção, o fundamento do uso de terapias com hormônios sexuais esteve aberto a negociações e sujeito a controvérsias (WATKINS, 2012).

Cabe ressaltar que as indústrias investiram em mudanças significativas nas tecnologias de medicamentos hormonais para utilização em fins estéticos, como por exemplo: o controle do peso, a melhora da textura da pele e do tônus muscular. Esses melhoramentos envolvem um

nível considerável de riscos. As tecnologias passam a ser inseridas no sistema de saúde e também são mais aceitas do ponto de vista médico (EDMONDS e SANABRIA, 2016).

Os contraceptivos no Brasil estão disponíveis em diversos formatos, dosagens e modos de administração (SANABRIA, 2014). Além das variações nas formas por via oral, os hormônios sexuais podem ser implantados ou absorvidos pela pele (por meio de adesivo ou gel transdermal), pela vagina (por um “anel” vaginal) ou pelo útero (por um “sistema” de liberação de hormônio intrauterino), assim como injetados (mensalmente ou trimestralmente). Essa multiplicidade reflete a busca de métodos contraceptivos de ação prolongada para o mundo “em desenvolvimento”, em que instituições médicas brasileiras têm exercido um papel significativo (EDMONDS e SANABRIA, 2016).

Os medicamentos hormonais têm potencial risco de impacto ambiental provocando diversos problemas na biota selvagem e no homem (POMPÊO, MOSCHINI-CARLOS e LÓPEZ-DOVAL, 2022; GOMES, 2018). Além disso, pouco se conhece sobre a remoção e/ou degradação destes compostos por processos de tratamento de esgotos (CUNHA, PAULA, *et al.*, 2017; PESCARA, 2014). Os hormônios com maior ocorrência e impacto ambiental é o estrogênico 17α -etinilestradiol.

Existem diversos medicamentos hormonais disponíveis no mercado e, no sistema público de saúde, eles são utilizados com a finalidade contraceptiva na forma oral e/ou injetável. Neste estudo, foi considerado somente os medicamentos de uso oral mais utilizados como o etinilestradiol com levonogestrel (LEVONOGESTREL, ETINILESTRADIOL bula), levonogestrel (LEVONOGESTREL bula) e noretisterona (NORETISTERONA bula).

O etinilestradiol com levonogestrel é um contraceptivo oral combinado de baixa dose, sendo é indicado para prevenir a gravidez. Os contraceptivos combinados podem ser utilizado para reduzir a duração e a intensidade da menstruação e a diminuir a cólica menstrual. O anticoncepcional combinado atua na inibição da ovulação e alterações na secreção cervical (LEVONOGESTREL, ETINILESTRADIOL bula).

O etinilestradiol administrado por via oral é rapidamente absorvido e sofre metabolismo de primeira passagem. Ele se liga à albumina sérica e está sujeito à conjugação pré-sistêmica, tanto na mucosa do intestino delgado como no fígado. Os metabólitos estão presentes nas formas livre e conjugada com glicuronídeos e sulfato. Ele normalmente não é eliminado na forma inalterada e seus metabólitos são eliminados com meia-vida de aproximadamente um dia. A proporção de excreção é de 40% na urina e 60% na bile (LEVONOGESTREL, ETINILESTRADIOL bula).

O levonogestrel é um contraceptivo de emergência que pode ser usado para evitar a ocorrência de gravidez após uma relação sexual sem proteção ou quando há suspeita de falha do método anticoncepcional rotineiramente utilizado. O seu mecanismo de ação pode variar dependendo da fase do ciclo menstrual em que for utilizado. Seu mecanismo de ação pode se dar inibindo ou retardando a ovulação e dificultando a penetração do espermatozoide. O levonogestrel um progestogênio totalmente sintético e sua absorção é rápida após administração oral com biodisponibilidade de quase 100%. O levonogestrel apresenta vários metabólitos que são excretados principalmente pela urina e, em menor proporção, pelas fezes (LEVONOGESTREL bula).

A noretisterona é um medicamentos progestínico em dose adequada para uso contínuo que satisfaz plenamente, do ponto de vista terapêutico, como substância controladora dos distúrbios do ciclo menstrual e da fertilidade. Ele atua nos distúrbios do ciclo menstrual, notadamente a dismenorreia, tensão pré-menstrual, algias pélvicas e mastodínia proporcionando o controle de várias condições ginecológicas, relacionadas com a ação hormonal progestínica. Seu uso não afeta a qualidade e a quantidade do seu leite materno nem a saúde do bebê. A noretisterona é rapidamente absorvida e, após a administração oral, sua biodisponibilidade pode chegar a 60%, sendo parte dela inativada durante o metabolismo de primeira passagem no intestino e no fígado (NORETISTERONA bula).

3.8.3 Ansiolíticos e Antidepressivos

Transtornos mentais tem sido um problema de saúde que vem aumentando ao longo do tempo, se tornando um problema mundial, que pode acometer diversas faixas etárias (VIEIRA, 2016). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OPAS/OMS, 2018), os distúrbios como a depressão e a ansiedade estão entre os maiores problemas de saúde pública. Uma das maneiras para o controle é o uso de psicofármacos, como ansiolíticos e antidepressivos, que agem no sistema nervoso central. Eles melhoram a estabilidade da ansiedade e da depressão, com o intuito de diminuir o risco de problemas mais graves (BITTENCOURT, CAPONI e MALUF, 2013).

Os psicofármacos são substâncias sintéticas ou naturais que quando ingeridas podem modificar o comportamento mental de várias maneiras, deprimindo, excitando ou provocando perturbações. São indicados para o tratamento de diversas enfermidades e podem causar

dependência física e/ou psíquica, além de contribuírem para a ocorrência de eventos adversos aos usuários (OLIVEIRA, VARALLO, *et al.*, 2021).

No Brasil, estima-se que entre 7 e 26% da população é dependente de psicofármacos (BORGES, MIASSO, *et al.*, 2015; ROCHA e WERLANG, 2013) e os gastos com a aquisição desses medicamentos entre 2007 a 2014 foi de 54,6 milhões de dólares (MAGARINOS-TORRES, LYND, *et al.*, 2017). Considerando-se que a demanda por psicofármacos pela população tende a aumentar, especialmente nos países com sistemas universais de saúde como o Brasil, é importante avaliar sua sustentabilidade financeira, uma vez que esses produtos podem chegar a consumir 60% dos orçamentos da saúde (BIGDELI, JACOBS, *et al.*, 2012).

A população brasileira tem a maior prevalência de depressão e ansiedade da América Latina, com taxas de 5,8 e 9,3%, respectivamente. Por outro lado, os transtornos psiquiátricos, especialmente depressão, têm sido super diagnosticados em uma escala considerável, levando a uma lista de consequências adversas significativas que afetam principalmente os grupos de indivíduos mais vulneráveis. Estes resultados sugerem que o uso de medicamentos para a saúde mental no Brasil tem ocorrido de forma exagerada e indiscriminada. Observa-se ainda a indicação abusiva de medicamentos para sofrimentos psíquicos que, muitas vezes, estão relacionados a problemas sociais e econômicos (OLIVEIRA, VARALLO, *et al.*, 2021). Este problema pode refletir no meio ambiente, uma vez que eles podem estar presentes em águas superficiais (BASTOS, 2016) e isto pode interferir no desenvolvimento e alterações comportamentais de animais aquáticos (COSTA JUNIOR, PLETSCHE e TORRES, 2014).

O Brasil é o 5º país com maior índice de depressão no mundo e o 1º no ranking de transtornos de ansiedade na América Latina (OPAS/OMS, 2018). Dessa forma o estudo abrangeu os psicofármacos mais distribuídos no período estudado que foram a amitriptilina, o clonazepam e a fluoxetina.

A amitriptilina é um antidepressivo tricíclico capaz de inibir a bomba de captação de norepinefrina e serotonina pelos neurônios. Ela é indicada para o tratamento da depressão e outras patologias como enurese noturna não provocadas por causas orgânicas (por demais partes físicas do corpo). A amitriptilina sofre intenso metabolismo de primeira passagem e seu metabólito primário é a nortriptilina. Em torno de 50 a 66% do medicamento é excretado na urina no período de 24 horas como glicuronídeo ou sulfato conjugado de metabólitos. Uma pequena quantidade de fármaco não alterado é excretada na urina (AMITRIPTILINA bula.).

O clonazepam é um medicamento ansiolítico pertencente à classe dos benzodiazepínicos capaz de inibir o sistema nervoso central. Este medicamento possui ação sedativa leve, além de ser usado como relaxante muscular e tranquilizante. Sua indicação visa

o tratamento de crises epilépticas e espasmos; transtornos de ansiedade e do humor, síndromes psicóticas, vertigem e distúrbios do equilíbrio. Sua farmacodinâmica é principalmente pela inibição pós-sináptica mediada pelo ácido gama-aminobutírico chamada de GABA (CLONAZEPAM bula).

O clonazepam é completamente absorvido após administração oral e sua meia-vida é de cerca de 25 minutos. Sua biodisponibilidade é de 90%. Possui distribuição rápida para vários órgãos e tecidos corporais, principalmente com as estruturas cerebrais. A eliminação de seus metabólitos é na urina e bile com 50 a 70% da dose é excretada na urina e 10% a 30% nas fezes (CLONAZEPAM bula).

A fluoxetina é um antidepressivo da classe dos inibidores seletivos de recaptção de serotonina, ou seja, ela age aumentando os níveis de serotonina. Com isso ela é responsável pela melhora no humor, no bem-estar e no apetite sendo indicada para o tratamento da depressão associada ou não com ansiedade, bulimia nervosa, do transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e do transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM), incluindo tensão pré-menstrual (TPM), irritabilidade e disforia (FLUOXETINA bula).

A fluoxetina possui boa absorção após sua administração oral atingindo a concentração plasmática dentro de 6 a 8 horas. Ela se liga fortemente às proteínas do plasma e é metabolizada no fígado à norfluoxetina e em outros metabólitos que são 80% excretados pela urina (FLUOXETINA bula).

3.9 CÁLCULO DO RISCO AMBIENTAL

A classificação dos medicamentos em função dos problemas ambientais que podem propiciar se baseia no perigo e no risco ambiental. O perigo descreve as propriedades das moléculas em termos da persistência (P), da bioacumulação (B) e da toxicidade ou ecotoxicidade (T). Estes 3 atributos são descritos como o "índice de PBT". A persistência (P) é a habilidade de resistir à degradação (biodegradação) no ambiente aquático, podendo ser classificado como "prontamente biodegradável" (0) ou "não prontamente biodegradável" (3) (WENNMALM e GUNNARSSON, 2005).

O potencial de bioacumulação (B) é a possibilidade de o medicamento acumular no tecido adiposo de organismos aquáticos podendo ser transferido para níveis tróficos superiores.

Esta propriedade vai depender do valor do seu coeficiente de partição octanol/água ($\log K_{ow}^3$). Para valores maiores que 3, significa que o fármaco pode ser bioacumulado, enquanto valores menores indicam que o medicamento possui baixo potencial de ser bioacumulado na cadeia trófica (WENNMALM e GUNNARSSON, 2005). A ecotoxicidade (T) é a capacidade do medicamento ser tóxico a organismos aquáticos. Para isso a toxicidade é avaliada em pelo menos 3 organismos-teste de níveis tróficos distintos para se conhecerem a concentração letal em 50% dos organismos (CL50), a concentração de inibição da motilidade de 50% dos organismos (EC50) e a concentração de inibição de crescimento e desenvolvimento em 50% dos organismos (CI50). A integração desses 3 atributos gera o valor de PBT que pode variar entre 0 e 9 mostrando o grau de perigo atribuído ao fármaco (WENNMALM e GUNNARSSON, 2005).

Por outro lado, o risco refere-se à exposição em relação ao ambiente aquático e, neste caso, são considerados os dados dos programas de monitoramento da água (WENNMALM e GUNNARSSON, 2005). A partir deste monitoramento é possível encontrar a concentração observada do fármaco no ambiente, denominada de Concentração Ambiental Prevista ou Observada (Predicted Enviromental Concentration – PEC). Estes valores observados são comparados com a concentração máxima do fármaco que não provoca efeito tóxico ao organismo aquático mais sensível, denominada de Concentração Não Efetiva Prevista ou Observada (Predictived No-Effect Concentration – PNEC).

Ambos se baseiam na comparação entre a concentração ambiental prevista ou observada (PEC) e a concentração de efeito não efetivo (PNEC). Os valores de PNEC são obtidos a partir de ensaios de toxicidade, utilizando organismos de diferentes níveis da cadeia trófica aquática (GOMES, 2018). Por fim, o risco ambiental é calculado pela razão entre PEC e o PNEC.

A Suécia foi o país pioneiro na avaliação da toxicidade ambiental dos medicamentos, normalmente obtida pelos fabricantes em conjunto com partes interessadas nos cuidados com a saúde. O Conselho de Estocolmo (*Stockholm County Council - SCC*) é o provedor e o agente regulador da Saúde Pública na Suécia que atua na comunicação entre médicos, farmacêuticos e pacientes (EEA, 2010). Em 2003, esse conselho adotou um programa de proteção à população contra exposições involuntárias aos resíduos de medicamentos através da água para consumo. Inicialmente o sistema buscou dados técnico-científicos a respeito dos principais medicamentos usados no país para classificá-los quanto ao grau de toxicidade ambiental e humana. Um dos

³ O potencial de bioacumulação das substâncias orgânicas é normalmente determinado pelo coeficiente de repartição octanol/água, geralmente expresso como um $\log K_{ow}$.

trabalhos pioneiros e que serviu de base para a adoção desta medida, foi realizado por WENNMALM E GUNNARSON (2005), que encontraram resíduos de diferentes classes de medicamentos nas águas residuárias e nos rios. Estes dados serviram para subsidiar o programa que foi criado para auxiliar médicos e pacientes na escolha do melhor medicamento a ser adotado, levando em conta o seu custo-efetividade e o seu impacto ambiental nos sistemas hídricos (OLIVEIRA, LACERDA, *et al.*, 2019).

A relação de medicamentos essenciais utilizados na Suécia é denominada de Lista Inteligente (*Wise List* ou *Kloka Listan*). Esta lista é elaborada e revisada anualmente com base em evidências científicas sobre a segurança, a eficácia, o custo-efetividade e os aspectos ambientais (SCC, 2014). As características significantes do programa são: informação aos produtores e autoridades sobre a estratégia do Conselho para prevenir a poluição da água com resíduos de medicamentos; informação aos médicos e pacientes sobre os efeitos da poluição da água com resíduos de medicamentos; e colaboração com as autoridades regionais para monitorar a poluição da água com resíduos de medicamentos (WENNMALM e GUNNARSSON, 2005).

O sistema de classificação ambiental adotado na Suécia é um modelo que pode ser seguido pelos demais países, inclusive o Brasil, pois adota o princípio da precaução, que antecipa as ações frente a possíveis perigos ou riscos, com o objetivo de proteger a saúde da população e o meio ambiente. Vale destacar que esta avaliação abrange inclusive os medicamentos que podem ser descartados pela excreção natural. Esta ferramenta, acompanhada da prescrição racional, representa um perfeito modelo de articulação entre o governo, a indústria, o comércio e a sociedade.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 COLETA DE DADOS

4.1.1 Informações sobre o Município do Rio de Janeiro (MRJ)

As informações relativas à população total do Município do Rio de Janeiro (MRJ) foram obtidas do IBGE (2021). A distribuição desta população nas diferentes Áreas de Planejamento (AP), a localização das unidades Atenção Primária de Saúde (APS) e a rede fluvial desses territórios foram coletadas de Plano Municipal de Saúde (PMS, 2013).

4.1.2 Distribuição dos Medicamentos no MRJ

A quantidade de medicamentos distribuída para a população atendida pelas unidades de Atenção Primárias de Saúde (APS) do MRJ foi realizada através do sistema SPPW/EXTRANET. Este sistema é utilizado pela empresa para gestão do estoque de medicamentos, gera relatórios com informações sobre entrada, estoque e saída dos medicamentos da lista de atenção básica do município. Foram utilizados os dados entre 2012 e 2021. Como estes sistemas são de uso restrito, o acesso a estes dados teve a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da ENSP/FIOCRUZ (CAAE: 50881321.7.0000.5240) e da Prefeitura da Cidade do Rio de Janeiro (CAAE: 50881321.7.3001.5279).

Neste estudo foi considerado que todo o medicamento distribuído foi devidamente consumido. Os medicamentos adquiridos pelas unidades de saúde particulares, policlínicas e hospitais estaduais, federais e/ou militares, bem como pelas farmácias e/ou drogarias não foram considerados neste estudo.

4.1.3. Escolha dos Medicamentos

A escolha dos medicamentos utilizados neste estudo foi baseada nas classes que apresentam maior risco à biota aquática tais como os hormônios e os antibióticos. O grupo de

ansiolíticos e antidepressivos foram incluídos por estarem entre os medicamentos mais usados na sociedade moderna devido aos problemas socioeconômicos.

4.1.4. Metabolização e Excreção dos Medicamentos

A quantidade de medicamentos excretada distribuídos foi calculada a partir de sua apresentação no bulário da ANVISA. A sua metabolização e excreção foram determinadas a partir da sua farmacocinética baseando-se tanto na bula do medicamento como de outras fontes bibliográficas (CANO, ROURA e CORTIT, 1997; CRIADO, MARUTA, *et al.*, 2010; CANGA, PRIETO, *et al.*, 2008; WEST e ROWLAND, 2012; COSTA, PROCTOR, *et al.*, 2017; RODVOLD e PISCITELLI, 1993). Foi considerado somente a sua excreção na forma inalterada pela via urinária devido à escassez de dados sobre a sua excreção fecal. A Tabela 1 mostra os percentuais de cada fármaco excretado diariamente.

Tabela 1. Percentuais de cada medicamento excretado pela urina

Medicamento	Excreção
AMOXICILINA (500mg) + CLAVULANATO DE POTÁSSIO (125mg)	70%
AZITROMICINA (500mg)	12%
CEFALEXINA (500mg)	90%
CIPROFLOXACINO (500mg)	50%
LEVONORGESTREL(150µg) + ETINILESTRADIOL (30µg)	40%
LEVONORGESTREL (0,75mg)	60%
NORETISTERONA (0,35mg)	60%
AMITRIPTILINA (25mg)	66%
CLONAZEPAM (2mg)	70%
FLUOXETINA (20mg)	80%

Fonte: elaboração própria, a partir do bulário da ANVISA.

A partir destes valores a quantidade de fármaco excretada diariamente (QF_{exc}) foi calculada utilizando a equação 1.

$$QF_{exc} = \frac{Dose \times QTDE \text{ distribuída}}{365} \times \%exc \quad (\text{Equação 1})$$

Onde *Dose* é a quantidade em massa (miligramas) do fármaco em cada apresentação medicamentosa, *QTDE distribuída* é a quantidade de medicamentos distribuída (unidades) para a população atendida por ano e *%exc* refere-se ao percentual do fármaco inalterado eliminado pela urina após a sua administração.

4.1.5. Volume de Esgoto Gerado

A quantidade de esgoto gerado pela população foi calculada em função do consumo estimado de 200 litros de água por pessoa por dia onde 80% é descartado na forma de esgoto sanitário, ou seja, 160 Litros (NBR13969). O volume total de esgoto (Litros) gerado pela população atendida pela APS (*Vol Esgoto*) foi calculado a partir da equação 2.

$$Vol\ Esgoto = Pop\ total \times 0,64 \times 160 \quad (\text{Equação 2})$$

Onde *Pop Total* é a população total estimada da cidade do Rio de Janeiro (IBGE, 2021); *0,64* corresponde ao percentual da população da cidade que é atendida pela APS (SANTOS, PEREIRA, *et al.*, 2021) e *160* é o volume de esgoto (Litros) gerado diariamente por pessoa (SABESP, 2010).

4.1.6. Concentração Preditiva não Efetiva (*Predicted Non Effective Concentration – PNEC*)

A concentração máxima que pode causar algum efeito na biota aquática mais sensível, ou seja, a concentração preditiva não efetiva (PNEC) para cada fármaco foi obtida a partir dos dados da Norman (2022). A Tabela 2 mostra os valores de PNEC para cada fármaco utilizado neste estudo.

4.2 RISCO AMBIENTAL ETIMADO (QR_{EST})

Para se calcular o risco ambiental estimado foi necessário o cálculo da concentração prevista ambiental estimada (*Predicted Environmental Concentration PEC_{est}*). O PEC_{est} para

cada fármaco em microgramas por litro ($\mu\text{g/L}$) pela população atendida pela APS foi determinada a partir da equação 3.

$$PEC_{est} = \frac{QF_{exc}}{Vol_{Esgoto}} \times 1.000 \quad (\text{Equação 3})$$

Onde QF_{exc} é a quantidade de fármaco excretada diariamente (microgramas) e Vol_{Esgoto} é o volume total de esgoto (Litros), gerado pela população atendida pela APS.

Tabela 2. Valores de Concentração prevista sem efeito (Predicted No Effect Concentration – PNEC) para cada medicamento

Medicamento	PNEC ($\mu\text{g L}^{-1}$)
AMOX + CLAV	3,18
AZIT	0,019
CEFAL	0,22
CIPRO	0,089
ETINIL	0,000035
LEVON	3,61
NORET	4,52
AMIT	0,14
CLONA	0,3
FLUOX	0,1

Notas: AMOX+CLAV – Amoxicilina (500 mg) com Clavulanato (125 mg); AZIT – Azitromicina (500 mg); CEFAL – Cefalexina (500 mg); CIPRO – Ciprofloxacino (500 mg); ETINIL – Etinilestradiol (0,03 mg) com Levonorgestrel (0,150 mg); LEVON – Levonogestrel (0,75 mg); NORET – Noretisterona (0,35 mg); AMIT – Amitriplina (25 mg); CLONAZ – Clonazepam (2 mg) e; FLUOX – Fluoxetina (20 mg).

Fonte: Norman Ecotoxicology data base (2022).

Apesar de 55% da população da cidade do Rio de Janeiro possuir sistema de coleta e tratamento dos esgotos gerados, não foi considerada a redução da PEC_{est} pela sua passagem pelos processos de tratamento de esgotos pois pouco se conhece sobre o potencial de remoção/degradação desses compostos nesses processos.

O risco potencial ou quociente de risco estimado (QR_{est}) foi calculado a partir dos valores de PEC_{est} e da concentração preditiva não efetiva (PNEC) para cada fármaco, utilizando a equação 4.

$$QR_{est} = \frac{PEC_{est}}{PNEC} \quad (\text{Equação 4})$$

Uma vez que a rede fluvial da cidade é bem complexa e a classe desses rios é bem variável foi adotado o valor de risco presente nos esgotos, despejados sem levar em consideração o fator de diluição nesses emissários. Desse modo, a classificação do risco ambiental estimado (QR_{est}) no sistema de esgotamento do MRJ provocado pelos resíduos de medicamentos distribuídos pela APS foi realizada utilizando os parâmetros apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Classificação do risco ambiental à biota aquática

Classificação do risco	
$QR \leq 0,1$	Insignificante
$0,1 < QR \leq 1$	Baixo
$1 < QR \leq 10$	Moderado
$QR > 10$	Alto

Fonte: ENVIRONMENTALLY CLASSIFIED PHARMACEUTICALS (2014)

4.3 ANÁLISE DOS DADOS

Para uma melhor ilustração dos dados coletados foram elaborados mapas a partir do software QGIS versão 3.22.5. Parte dos dados também foram apresentados na forma de gráficos e tabelas elaborados a partir do programa Excel versão 2016.

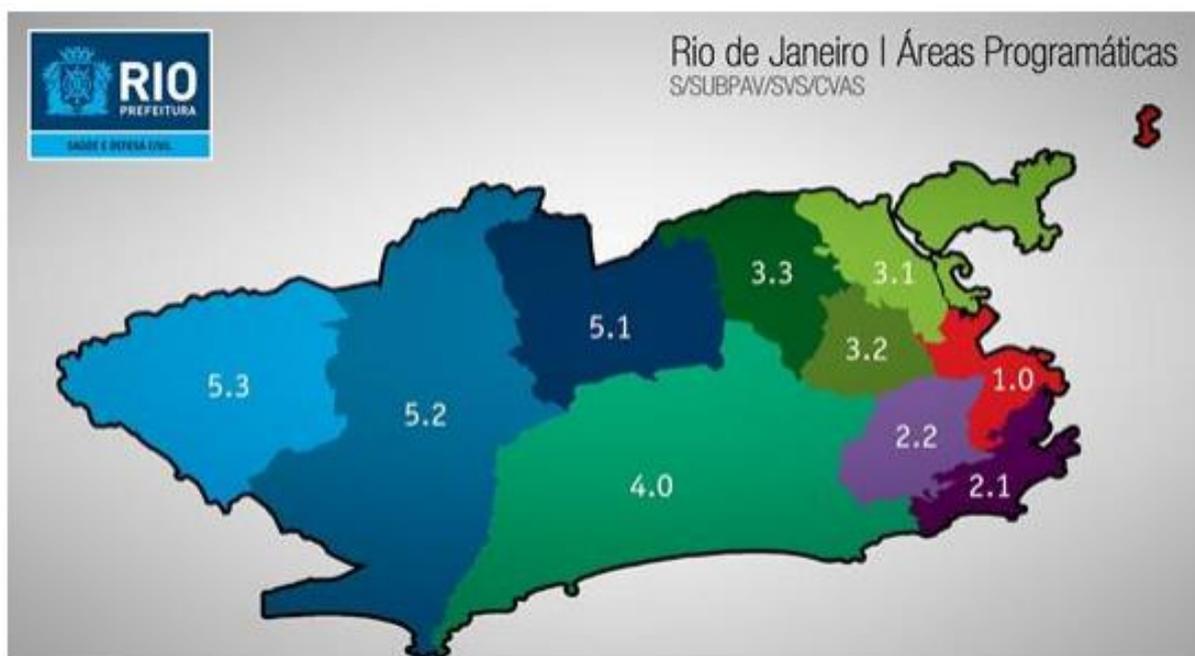
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 ÁREA DE ESTUDO

A população do Município do Rio de Janeiro (MRJ) está estimada em 6.775.561 habitantes (IBGE , 2021). A Cidade é bem heterogênea e apresenta diferentes graus de desenvolvimento, bem como desigualdades na distribuição e utilização dos recursos disponíveis, inclusive dos serviços de saúde. Para facilitar a sua gestão, o MRJ está organizado em 10 Áreas de Planejamento (AP) como mostra a Figura 1 (PMS, 2013).

A AP 1.0 possui a maior proporção de comunidades carentes (29%). A AP 2.1 contém a maior quantidade de idosos e o maior IDH do município, exceto a Rocinha que está na posição 29^a no *ranking* do IDH (PMS, 2013).

Figura 1. Mapa da divisão do Município do Rio de Janeiro por Áreas de Planejamento (AP)



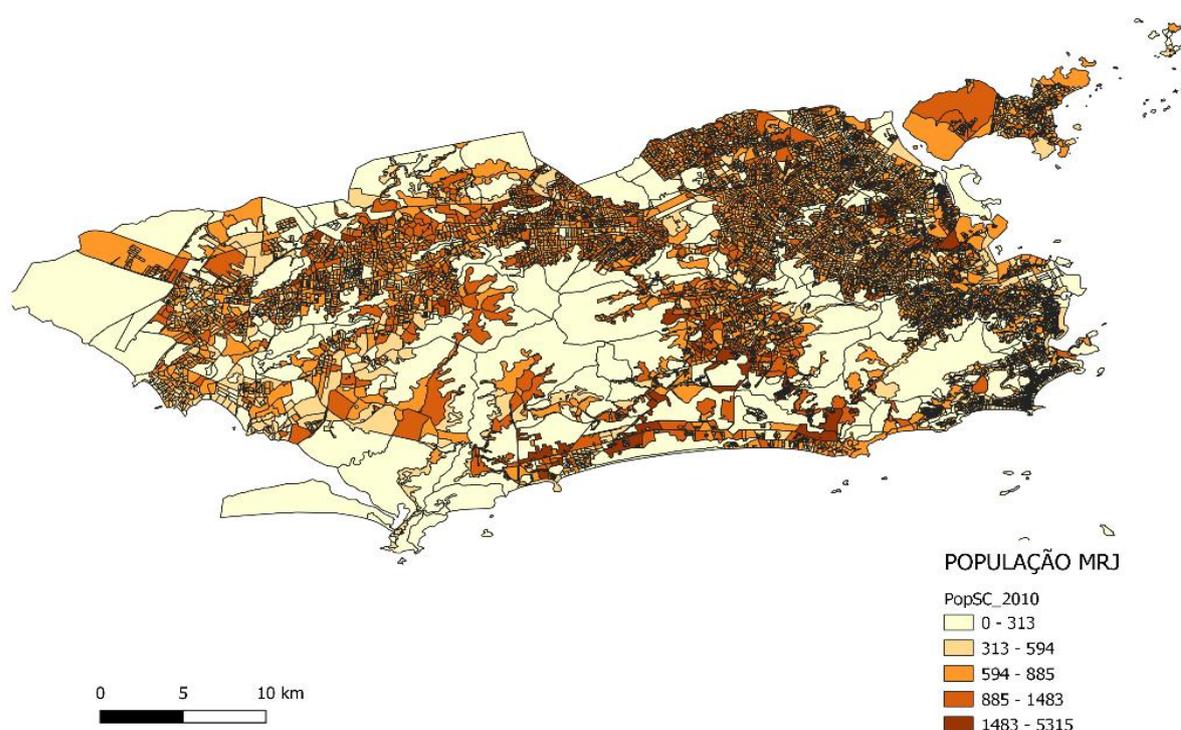
Fonte: S/SUBPAV/SVS/CVAS

A AP 2.2 possui a segunda maior população idosa da cidade. As AP 3.1, 3.2 e 3.3 formam a área com maior população do município e é onde encontra-se a metade das comunidades carentes da cidade. A AP 4.0 é o segundo maior território (25% da cidade) e está em expansão urbana com pessoas na faixa de rendas média e alta. As AP 5.1, 5.2 e 5.3 unidas

possuem a segunda área mais populosa do município (29% de moradores da cidade) e é uma região com potencial de expansão urbana com pessoas de média e baixa renda (PMS, 2013).

Apesar de possuir uma extensão territorial de 1.200 km² o que resulta em uma densidade demográfica de 5.265 habitantes por km² (IBGE , 2021), a população não é distribuída igualmente pelo território e pelas diferentes AP como mostra a Figura 2. Como pode ser observado, os maiores aglomerados urbanos do MRJ encontram-se nas regiões das AP 3 e AP 5.

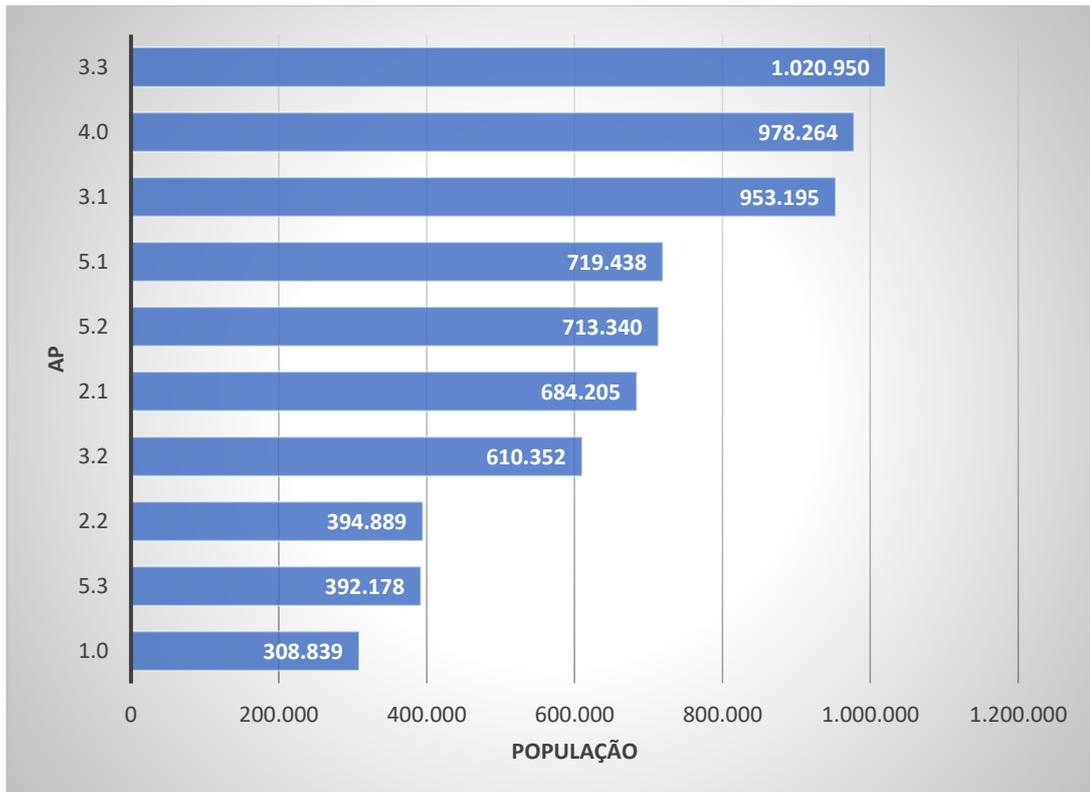
Figura 2. Mapa MRJ com a distribuição da população geral



Fonte: Elaboração própria, censo IBGE 2010.

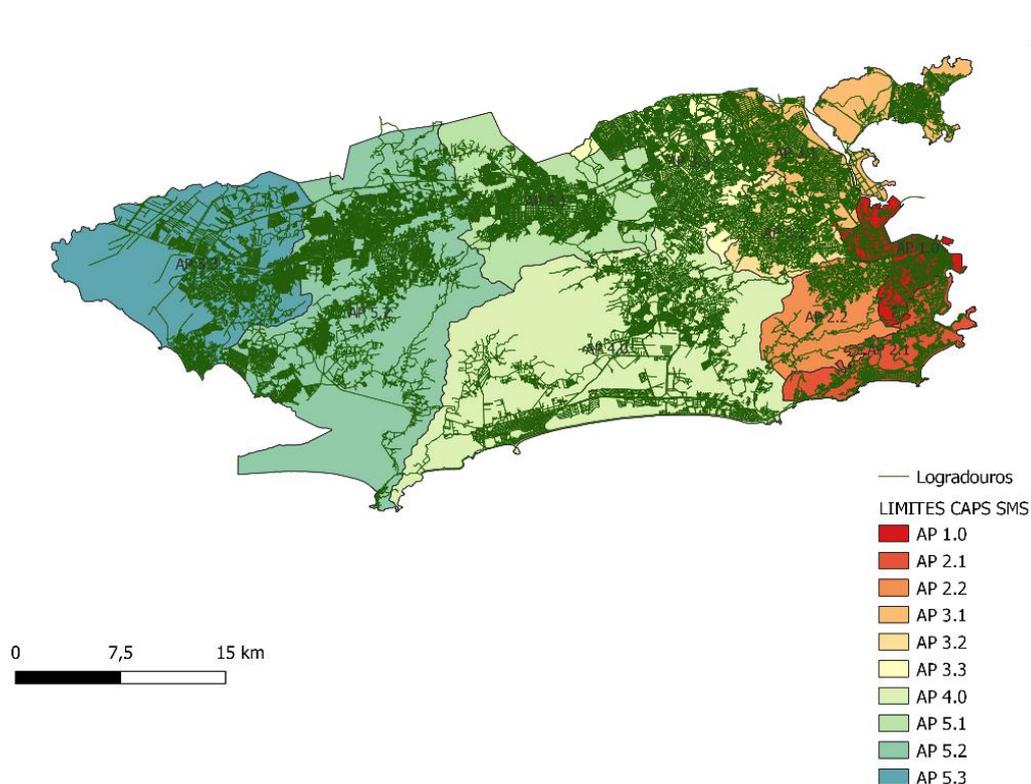
A Figura 3 mostra que as AP 3.3 e 4.0 juntas somam cerca de 32% da população da cidade, enquanto a AP 1.0 concentra um pouco mais de 5%. Apesar da igualdade percentual, a densidade demográfica da AP 3.3 é superior à da AP 4.0 e a AP 5.3 tem a densidade próxima à 1.0. Isto mostra o quão é desigual a distribuição populacional do MRJ mesmo com a organização em AP. Ainda assim, dentro de uma mesma AP a concentração da população ocorre de maneira desigual como mostra a Figura 4.

Figura 3. Gráfico de distribuição da população pelas AP



Fonte: Elaboração própria, censo IBGE 2010.

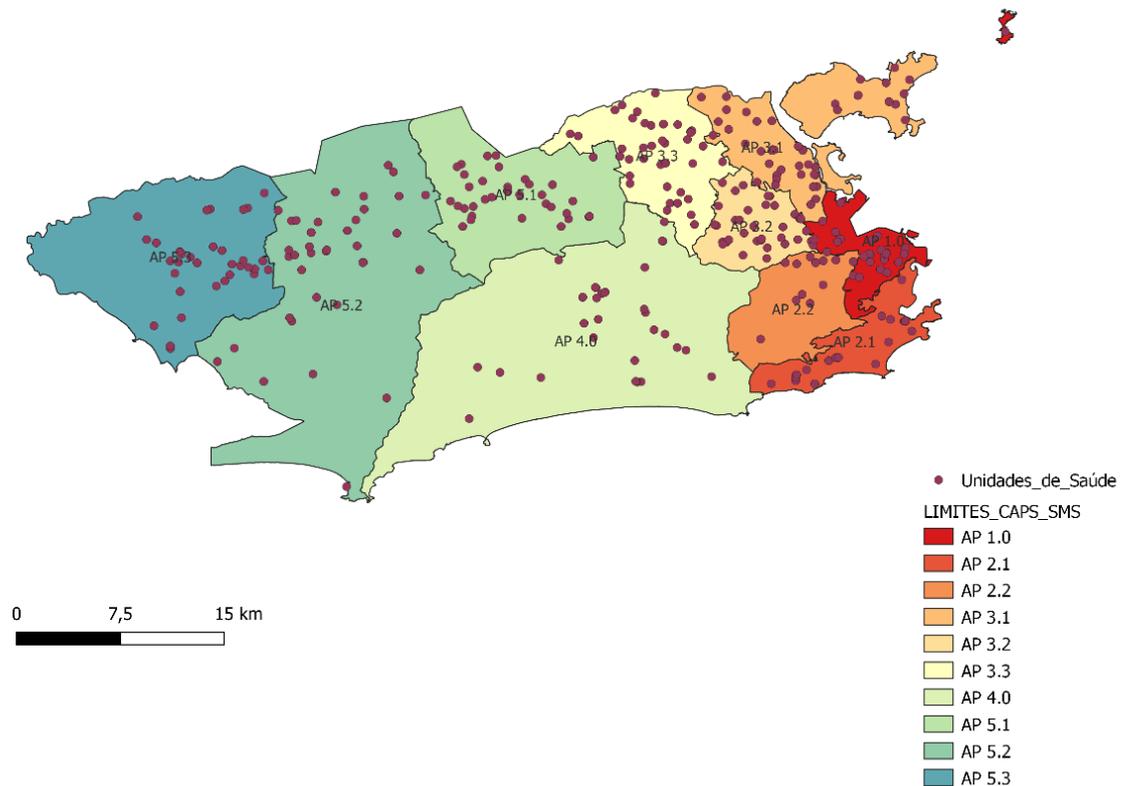
Figura 4. Mapa MRJ com a distribuição dos logradouros nas diferentes AP



Fonte: Elaboração própria, censo IBGE 2010.

O MRJ possui 237 unidades Atenção Primárias de Saúde (APS) distribuídas em todas as áreas de planejamento, sendo 128 são clínicas da família, 106 são os centros municipais de saúde e somente 3 são os centros saúde-escola. Cerca de 64% da população da cidade está cadastrada e é usuária dessas unidades (PMS, 2013). A localização de cada unidade de saúde está diretamente relacionada com a população do seu território, e a Figura 5 mostra essa distribuição dentro do município.

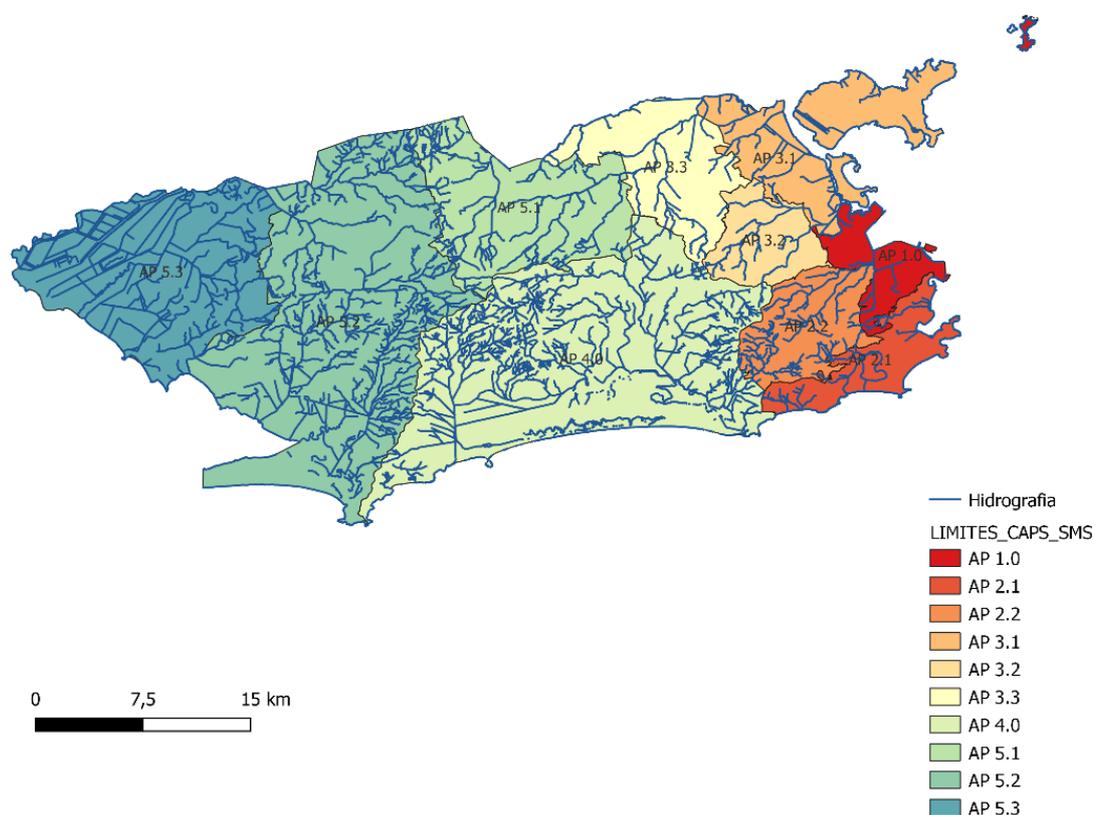
Figura 5. Distribuição das diferentes Unidades de Atenção Primárias à Saúde (APS) nas Áreas de Planejamento (AP) da cidade do Rio de Janeiro



Fonte: Elaboração própria

A cidade do Rio de Janeiro ocupa parte de duas das nove regiões hidrográficas do Estado. A primeira delas é a Região Hidrográfica II, chamada Região Hidrográfica Guandu, a qual inclui as bacias hidrográficas contribuintes à Baía de Sepetiba. A segunda região da qual o Rio de Janeiro faz parte é a Região Hidrográfica V, chamada de Baía de Guanabara. Em termos percentuais, 39% da área da cidade drena para a Área de Guandu/Sepetiba e 61%, na Baía de Guanabara. Das APs 5.1, 5.2 e 5.3, apenas a AP 5.1, que corresponde a menos de 25% da extensão da AP 5, drena para a Baía de Guanabara, as demais APs 5.2 e 5.3 drenam para a Baía de Sepetiba (TRATA, 2015).

Figura 6. Mapa do MRJ com as APs e Hidrografia

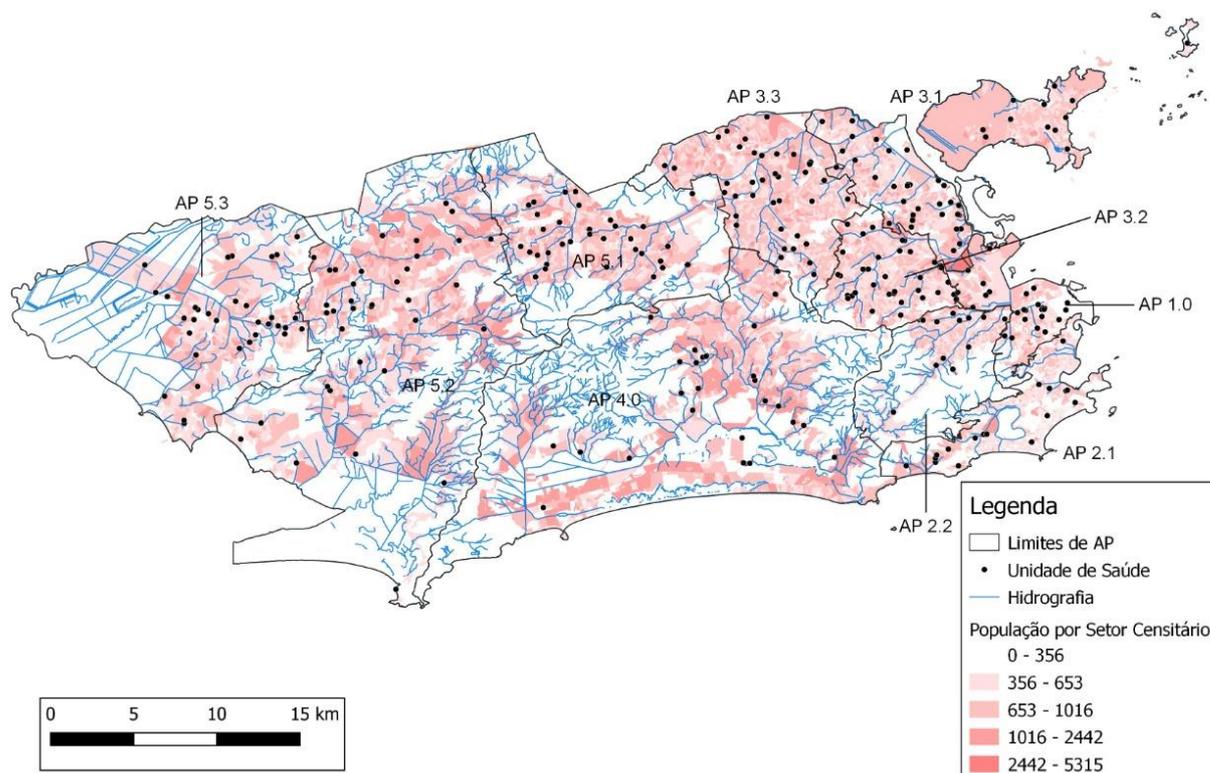


Fonte: Elaboração própria.

O sistema hídrico do MRJ conta com cerca de 250 rios e canais, como mostra a Figura 6. A cidade conta ainda com dois sistemas lagunares, a lagoa Rodrigo de Freitas e as de Jacarepaguá. Possui ainda uma extensão costeira de 86 km, compreendendo 72 praias. Os limites vão desde ao leste pela baía de Guanabara, ao oeste pela baía de Sepetiba e ao sul pelo Oceano Atlântico (DIAS e ROSSO, 2011).

A Figura 7 mostra a interposição entre a população distribuída nas AP, a localização das APS e a rede hidrográfica da cidade. Em algumas AP é evidente a concentração populacional próxima à malha fluvial, como observado na AP 5, ao contrário da AP 4 onde a maior parte de população não habita próximo às nascentes.

Figura 7. Interposição entre a distribuição da população nas diferentes AP, as Unidades Primárias à Saúde (APS) e a rede hidrográfica do MRJ



Fonte: Elaboração própria, censo IBGE 2010.

A Tabela 4 mostra a cobertura em termos de esgotamento sanitário do MRJ. Entre 2012 e 2020, houve um aumento na abrangência desses serviços na cidade bem como uma ampliação na rede coletora. Contudo, um sistema de grande porte possui também diversos problemas, como a falta de recursos necessários à sua operação e manutenção adequadas. As dificuldades decorrentes das alternativas tecnológicas adotadas, associadas às especificidades da cidade, resultam em enorme complexidade e vulnerabilidade, na gestão das águas urbanas (DIAS e ROSSO, 2011). Dentre os principais problemas dos sistemas de esgotos se destaca o lançamento de efluentes sanitários no sistema de drenagem pluvial que, dependendo de sua extensão e intensidade, torna os sistemas extremamente vulneráveis. Esse lançamento pode contaminar os sistemas hídricos e de seus corpos receptores, bem como dos seus ecossistemas, e expor a saúde das populações a riscos (DIAS e ROSSO, 2011). Desse modo, é possível que dentro do MRJ ocorra o lançamento de esgoto na rede fluvial e/ou na bacia de drenagem. Dependendo do volume de água desses emissários, o volume de diluição dos esgotos pode ser bem reduzido.

Tabela 4. Cobertura de esgotamento sanitário no MRJ

Ano	População atendida		Volume de esgoto 1.000 m ³ /ano		Esgoto tratado	Rede de Esgoto
	Habitante	%	Coletado	Tratado	%	Km
2012	5.000.279	78,2	414.798	330.158	79,6	5.394
2020	5.934.971	88,0	393.234	341.557	86,9	6.926

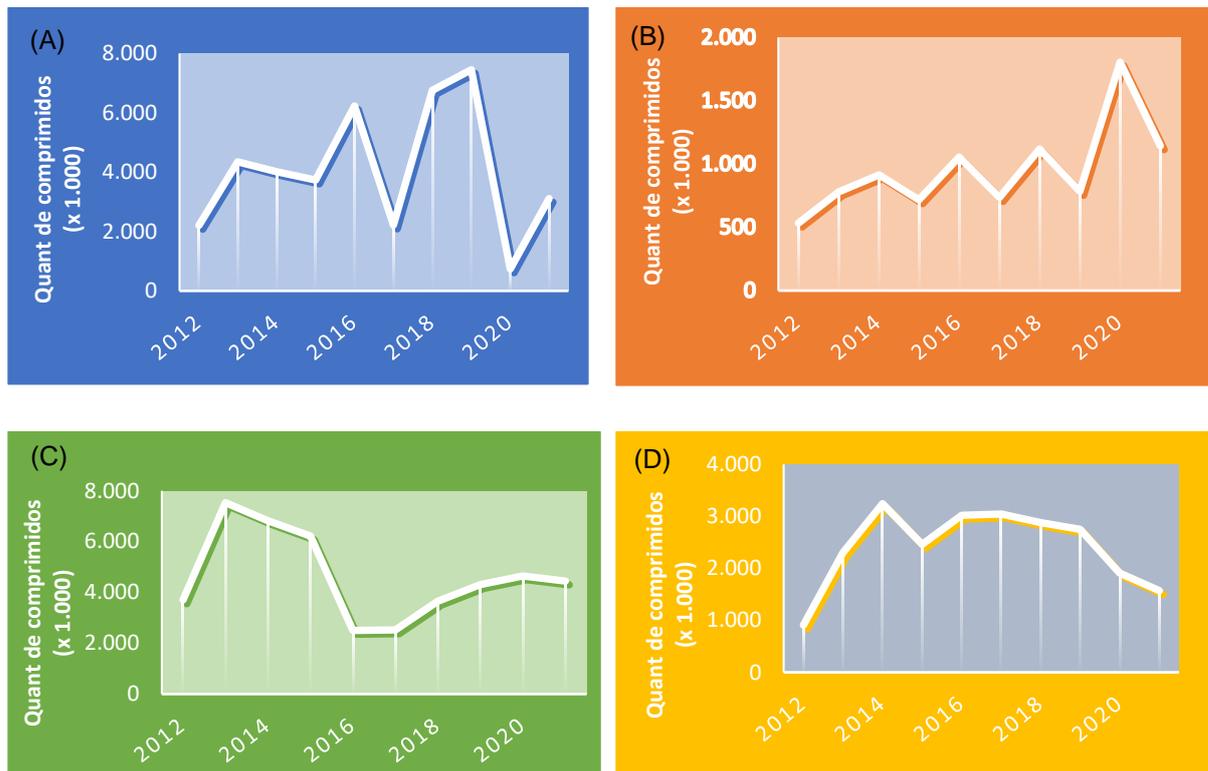
Fonte: Sistema Nacional de Informações sobre Saneamento (SNIS, 2021)

5.2 CONSUMO DE MEDICAMENTOS

5.2.1 Antibióticos

A Figura 8 mostra o consumo dos antibióticos entre 2012 e 2021. Um ponto em comum em relação à distribuição dos 4 antibióticos analisados foi o baixo consumo em 2012. Com a ampliação da APS foi necessário reestruturar a central de abastecimento da SMS RJ. No ano de 2010 iniciou-se o processo licitatório para contratação de um serviço de logística que compreendesse o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos, insumos e vacinas utilizados pelas unidades de saúde do município do Rio de Janeiro. O início da operação da empresa terceirizada em 2012, foi um marco na melhoria do atendimento às normas sanitárias tanto no armazenamento, quanto no transporte dos medicamentos, além da eficiência no controle de entrada e saída informatizados pelo sistema SPPW/EXTRANET.

Figura 8. Quantidade de comprimidos de antibióticos consumidos no período de 2012 e 2021 pelas APS do MRJ. Em (A) Amoxicilina com Clavulanato; (B) Azitromicina; (C) Cefalexina e (D) Ciprofloxacino



Fonte: Elaboração própria.

A distribuição do amoxicilina com clavulanato (Figura 8(A)) mostrou uma tendência de aumento, exceto para os anos de 2017 e 2020. Uma provável explicação para isto foi o desabastecimento na rede municipal de saúde. A causa deste desabastecimento pode ser multifatorial uma vez que ele é um antibiótico de amplo espectro utilizado para o tratamento de diferentes tipos de infecção. Sua queda em 2017 pode estar relacionada ainda à mudança na gestão municipal, quando houve um aumento expressivo no desabastecimento, a cerca de 80% de medicamentos e insumos estiveram em falta neste ano (BRASIL DE FATO, 2017). A queda em 2020 pode estar relacionada à pandemia do COVID 19, visto que a produção e entrega de diversos medicamentos foram afetados, mostrando a fragilidade ocorrida na cadeia de suprimento farmacêutico, onde tanto os aspectos da oferta quanto da demanda ficaram tensionados (CHAVES, BARBOSA , *et al.*, 2020).

Já a azitromicina teve sua distribuição mais que duplicada em 2020 (Figura 8(B)). Devido às suas propriedades antivirais, a azitromicina foi muito utilizada no tratamento contra o COVID-19, logo este medicamento fez parte do denominado “KIT COVID”, que foi uma iniciativa governamental adotada em 2020 no combate à Pandemia. Isto provocou um amplo

consumo deste medicamento causando o seu desabastecimento no período de março a julho de 2021. A justificativa mais provável deste desabastecimento foi a falta de matéria-prima. Segundo informações de site de grande circulação, a indústria farmacêutica Pfizer, que produz o medicamento Azitromicina, o mais consumido no país, afirmou que a falta de medicamentos ocorreu por conta "da alta demanda, superior às estimativas" (REZENDE, 2020).

A China é um grande produtor, tanto de insumo farmacêutico ativo (IFA) (HUANG, 2015), quanto dos componentes químicos necessários para a produção de medicamentos. Cerca de 80-90% de todos os IFAs necessários para a produção de antibióticos também são produzidos pelo país asiático (CHANGING MARKETS, 2016). Essa concentração torna frágil o sistema de abastecimento por esses insumos, pois qualquer mudança que ocorra na política, ocorrência de guerras, desastres naturais ou qualquer motivo que afete a produção industrial neste país, tem um grande potencial de gerar um desabastecimento global (COGAN, KARRAR e IYER, 2018).

A cefalexina teve seu pico de distribuição em 2013 (Figura 8(C)), já nos anos seguintes houve uma priorização na sua dispensação para gestantes, devido a atraso na sua entrega por problemas com a matéria prima. A partir de 2019, seu fornecimento foi normalizado. O ciprofloxacino (Figura 8 (D)) manteve seu consumo regular com aumento somente no ano de 2014, e não houve problemas no seu abastecimento durante o período estudado.

O uso excessivo de antimicrobianos aumenta o risco de resistência bacteriana e isto tem sido uma preocupação frequente, por outro lado, o número de medicamentos que tem efetividade contra as infecções tem se tornado cada vez mais restritos. Diante dessa realidade, doenças infecciosas se tornam cada vez mais difíceis de se combater e de se controlar, gerando custos elevados e prolongamento das internações hospitalares. O mau uso ou o uso excessivo de antibióticos pode causar o desenvolvimento de cepas bacterianas cada vez mais resistentes, tornando ineficaz o tratamento das infecções, e, criando uma necessidade contínua de descoberta de novos antibióticos, com novos mecanismos de ação. (SOARES e GARCIA, 2021; PAULA, ALMEIDA e CASSELLA, 2010; KISIM, 2004).

5.2.2 Hormônios

A Figura 9 mostra a quantidade de hormônios consumida pela população atendida pelas APS de 2012 a 2021. O etinilestradiol e a norestisterona tiveram seu maior consumo em 2013 (Figuras 9(A) e (B)). O consumo do etinilestradiol manteve-se constante nos anos subsequentes,

com um pequeno aumento somente em 2019 e declínio em 2020 e 2021. Por outro lado, o consumo da noretisterona foi reduzindo após o seu pico. O consumo do levonogestrel foi bastante variável ao longo deste período (Figura 9(C)).

O declínio na distribuição dos hormônios, principalmente em 2020 e 2021, pode estar associado ao período da pandemia do COVID 19, onde as unidades de saúde municipais priorizaram o atendimento aos pacientes com sintomas graves da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), como foi definido pela Resolução da SMS n. 4.330, de 16/03/2020 (RIO DE JANEIRO, 2020).

Os anticoncepcionais que são distribuídos pelas APS são adquiridos diretamente pelo Ministério da Saúde. A Política Nacional de Direitos Sexuais e Direitos Reprodutivos e as políticas nacionais relacionadas à saúde da mulher fortalecem a garantia constitucional dos direitos relacionados ao planejamento familiar, onde se estabelecem as responsabilidades de cada ente da federação. Essas medidas influenciam a saúde reprodutiva e a melhoria de indicadores socioeconômicos (FARIAS, LEITE, *et al.*, 2016).

Figura 9. Quantidade de hormônios consumidos no período de 2012 e 2021 pelas APS do MRJ. Em (A) Etinilestradiol, (B) Noretisterona e (C) Levonogestrel





Fonte: Elaboração própria.

FARIAS et al. (2016) mostraram que a maioria das mulheres brasileiras utilizam contraceptivos orais que são obtidos por meios próprios através das farmácias comerciais e/ou populares. Foi mostrado ainda que o levonogestrel com etinilestradiol foi o contraceptivo oral combinado mais consumido pelo grupo amostral deste estudo. TRINDADE et al. (2021) também identificaram que as mulheres preferem contraceptivos orais no controle de natalidade, e que este método é comum nas regiões sudeste e sul. Por outro lado, as mulheres das demais regiões, pardas/negras e com baixa escolaridade, são as mais esterilizadas cirurgicamente. Portanto, o levantamento do consumo de hormônios baseado na sua distribuição pela APS pode estar subestimado frente à população total do MRJ, uma vez que estes usuários podem estar obtendo estes medicamentos através das farmácias comerciais e/ou populares.

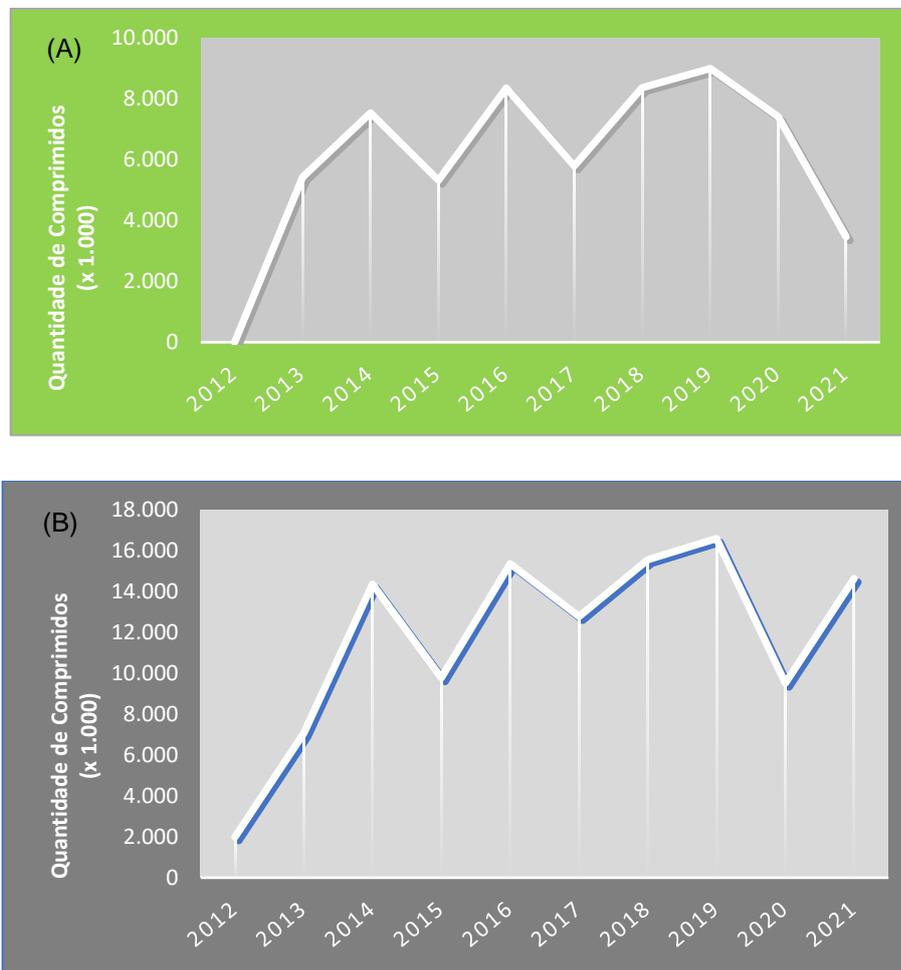
Os hormônios são os contaminantes emergentes de maior relevância, devido à sua contínua liberação no ambiente, mesmo que apresentem um tempo de meia-vida menor quando comparado a outros contaminantes emergentes (REIS FILHO, BARREIRO, *et al.*, 2007). A presença destes no meio ambiente ocorre principalmente pelo despejo de efluentes nos corpos hídricos, principalmente em grandes centros urbanos com lançamento de esgoto doméstico *in natura* em rios (OLIVEIRA, LACERDA, *et al.*, 2019). Alguns dos efeitos sobre a saúde da população exposta a estes contaminantes são as doenças que atingem os sistemas imunológico, endócrino e reprodutor, aumento na incidência de câncer, antecipação da puberdade nas meninas, dentre outras problemáticas (VALADARES, 2020). No meio ambiente, os hormônios podem promover alterações no sistema endócrino dos organismos aquáticos, sendo capazes de desencadear efeitos adversos como interferir no crescimento, no desenvolvimento e/ou na

reprodução desses organismos (GROS, PETROVIC e BARCELÓ, 2007; BILA e DEZOTTI, 2003; CUNHA, PAULA, *et al.*, 2017; GOMES, TIMO, *et al.*, 2021).

5.2.3 Ansiolíticos e Antidepressivos

A Figura 10 apresenta o perfil de consumo dos ansiolíticos e antidepressivos entre 2012 e 2021 pela população atendida pela APS. Todos esses medicamentos apresentaram maior consumo em 2019. A distribuição de amitriptilina foi elevada a partir de 2013, mas foi reduzida em 2020 e 2021 (Figura 10(A)), ao contrário do que ocorreu com o clonazepam e a fluoxetina, que tiveram seu consumo semelhante e tendendo a um aumento inclusive em 2021 (Figuras 10(B) e (C)).

Figura 10. Quantidade de ansiolíticos e antidepressivos consumidos no período de 2012 e 2021 pelas APS do MRJ. Em (A) Amitriptilina, (B) Clonazepam e (C) Fluoxetina





Fonte: Elaboração própria

Para todos os medicamentos, a queda na distribuição em 2017 pode estar relacionada à mudança de gestão municipal, que gerou o desabastecimento de diversos medicamentos (BRASIL DE FATO, 2017). A redução da distribuição da amitriptilina em 2020 pode estar relacionada ao desabastecimento. Por outro lado, o clonazepam e a fluoxetina tiveram um aumento de consumo, muito provavelmente em função da pandemia do COVID 19, que proporcionou um aumento da vulnerabilidade, bem como no agravamento de patologias preexistentes como depressão e ansiedade (MEIRA, ARAÚJO e RODRIGUES, 2021).

Os medicamentos ansiolíticos e antidepressivos fazem parte do grupo dos psicofármacos, sendo amplamente utilizados no mundo. No Brasil, estudos mostraram que a prevalência de uso desses medicamentos variou entre 7% (ROCHA e WERLANG, 2013) e 26% (BORGES, MIASSO, *et al.*, 2015) em função dos seus respectivos grupos amostrais.

Os antidepressivos e ansiolíticos, assim como os demais medicamentos, devem ser utilizados de forma correta, a fim de evitar efeitos adversos ou causar dependência. Seu uso prolongado pode gerar sérios problemas à saúde da população (VILLA, GARCÍA, *et al.*, 2003).

Um estudo multicêntrico evidenciou diferenças na prática de prescrição de medicamentos para doenças mentais em centros de atenção primária de países europeus, africanos e latino-americanos (inclusive o Brasil), principalmente quando se considerou o uso de polifarmácia, medicamentos tranquilizantes (ansiolíticos e hipnóticos) e antidepressivos. O estudo expande os dados sobre a prática da prescrição de 15 centros de atenção primária mostrando que os ansiolíticos, hipnóticos e antidepressivos representaram cerca de 20% de todas as prescrições (LINDEN, LECRUBIER, *et al.*, 1999).

A população brasileira possui a maior prevalência de depressão e ansiedade da América Latina, com taxas de 5,8% e 9,3%, respectivamente (WHO, 2017). Por outro lado, os

transtornos psiquiátricos, especialmente a depressão, têm sido sobre diagnosticados em uma escala considerável, levando a uma lista de consequências adversas significativas, que afetam principalmente os grupos de indivíduos mais vulneráveis (ALDUHISHY , 2018).

Em um estudo realizado sobre a descrição do consumo de psicofármacos na APS em Ribeirão Preto constatou que a fluoxetina estava entre os medicamentos com maior consumo, e a taxa de consumo do clonazepam superou a de crescimento populacional deste município, mostrando que houve evidência no aumento no consumo dos medicamentos amitriptilina, clonazepam e fluoxetina (OLIVEIRA , VARALLO, *et al.*, 2021). Os achados encontrados corroboraram com o estudo realizado e com levantamento nacional realizado pela PNAUM, em que os antidepressivos e ansiolíticos estão entre as classes farmacológicas mais utilizadas na atenção primária no Brasil (SAÚDE, 2017).

Os potenciais impactos ecotoxicológicos dos psicofármacos têm se mostrado em primeira instância em organismos aquáticos, dentre eles: interferência no desenvolvimento de girinos na etapa de metamorfose em rãs, diminuição na percepção de pequenos peixes frente à fuga dos predadores, mudanças no comportamento de anfípodes marinhos, alterações consideráveis de comportamento e mobilidade espacial em mexilhões de água doce, e redução significativa no tempo de incubação e no comprimento do corpo em embriões de peixe (COSTA JUNIOR, PLETSCHE e TORRES, 2014).

5.3 EXCREÇÃO DE RESÍDUOS DE MEDICAMENTOS

5.3.1 Antibióticos

A Tabela 5 mostra a quantidade média diária em miligrama de cada fármaco excretado pela população do MRJ atendida pela APS entre 2012 e 2021. Os antibióticos amoxicilina com clavulanato e a cefalexina foram os excretados em maior quantidade com uma média neste período acima de 3,9 e 5,7 milhões de miligramas, respectivamente. A excreção média diária neste período do ciprofloxacino foi acima de 1,5 milhões de miligramas, enquanto a azitromicina ficou de 150 mil miligramas.

A concentração prevista ambiental estimada (PEC_{est}) no esgoto da população atendida pela APS para cada fármaco em cada ano está apresentada na Tabela 6. O maior valor de PEC_{est} para a amoxicilina com clavulanato, azitromicina, cefalexina e ciprofloxacino foi encontrado

em 2019, 2020, 2013 e 2014, respectivamente. Os valores médios de PEC_{est} para amoxicilina, azitromicina, cefalexina e ciprofloxacino foram respectivamente 6, 0,24, 8,8 e 2,5 $\mu\text{g/L}$.

Tabela 5. Quantidade (mg) fármaco excretado diariamente em mg (QFexc) mg/dia pela população do município do Rio de Janeiro

Medicamento	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	MÉDIA
AMOX+CLAV	2.118.693	4.173.089	3.855.859	3.587.841	5.981.634	2.125.075	6.481.066	7.149.139	710.252	2.982.489	3.916.514
AZIT	87.700	128.531	150.499	117.867	173.515	120.910	184.057	128.724	296.821	187.992	157.662
CEFAL	4.566.255	9.285.953	8.413.718	7.671.699	3.085.890	3.111.781	4.505.918	5.306.240	5.723.063	5.481.641	5.715.216
CIPRO	622.356	1.575.247	2.222.127	1.684.120	2.068.647	2.086.521	1.972.808	1.884.534	1.305.205	1.076.127	1.649.769
ETINIL	92	482	173	171	173	210	142	264	130	114	195
LEVON	8	13	36	20	24	41	6	12	9	6	18
NORET	613	1.410	1.073	917	932	830	624	703	450	397	795
AMIT	0	245.390	340.819	240.723	377.786	261.676	377.869	406.608	334.968	156.690	274.253
CLONAZ	7.671	27.136	55.071	37.556	58.911	49.027	59.740	63.675	36.493	56.149	45.143
FLUOX	71.496	245.662	465.463	411.687	549.063	294.437	604.502	643.000	439.074	647.389	437.177

Notas: AMOX+CLAV – Amoxicilina (500 mg) com Clavulanato (125 mg); AZIT – Azitromicina (500 mg); CEFAL – Cefalexina (500 mg); CIPRO – Ciprofloxacino (500 mg); ETINIL – Etinilestradiol (0,03 mg) com Levonorgestrel (0,150 mg); LEVON – Levonogestrel (0,75 mg); NORET – Noretisterona (0,35 mg); AMIT – Amitriplina (25 mg); CLONAZ – Clonazepam (2 mg); e; FLUOX – Fluoxetina (20 mg). Fonte: Elaboração própria.

Tabela 6. Concentração prevista ambiental estimada (PECest) em µg por litro de esgoto gerado pela população atendida pela APS para cada fármaco

Medicamento	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Média
AMOX + CLAV	3,26	6,42	5,93	5,52	9,20	3,27	9,96	10,99	1,09	4,59	6,0
AZIT	0,13	0,20	0,23	0,18	0,27	0,19	0,28	0,20	0,46	0,29	0,24
CEFAL	7,02	14,28	12,94	11,79	4,74	4,78	6,93	8,16	8,80	8,43	8,8
CIPRO	0,96	2,42	3,42	2,59	3,18	3,21	3,03	2,90	2,01	1,65	2,5
ETINIL	1,4 X 10 ⁻⁴	7,4 x 10 ⁻⁴	2,7 x 10 ⁻⁴	2,6 x 10 ⁻⁴	2,7 x 10 ⁻⁴	3,2 x 10 ⁻⁴	2,2 x 10 ⁻⁴	4,1 x 10 ⁻⁴	2,0 x 10 ⁻⁴	1,7 x 10 ⁻⁴	0,3 x 10 ⁻³
LEVON	1,3 x 10 ⁻⁵	1,9 x 10 ⁻⁵	5,6 x 10 ⁻⁵	3,1 x 10 ⁻⁵	3,7 x 10 ⁻⁵	6,3 x 10 ⁻⁵	9,4 x 10 ⁻⁶	1,8 x 10 ⁻⁵	1,4 x 10 ⁻⁵	8,7 x 10 ⁻⁶	0,2 x 10 ⁻⁴
NORET	9,4 x 10 ⁻⁴	2,2 x 10 ⁻³	1,6 x 10 ⁻³	1,4 x 10 ⁻³	1,4 x 10 ⁻³	1,2 x 10 ⁻³	9,5 x 10 ⁻⁴	1,0 x 10 ⁻³	6,9 x 10 ⁻⁴	6,1 x 10 ⁻⁴	1,2 x 10 ⁻³
AMIT	0,00*	0,38	0,52	0,37	0,58	0,40	0,58	0,63	0,51	0,24	0,42
CLONAZ	0,01	0,04	0,08	0,06	0,09	0,08	0,09	0,10	0,06	0,09	0,07
FLUOX	0,11	0,38	0,72	0,63	0,84	0,45	0,93	0,99	0,68	1,00	0,67

Notas: AMOX+CLAV – Amoxicilina (500 mg) com Clavulanato (125 mg); AZIT – Azitromicina (500 mg); CEFAL – Cefalexina (500 mg); CIPRO – Ciprofloxacino (500 mg); ETINIL – Etinilestradiol (0,03 mg) com Levonorgestrel (0,150 mg); LEVON – Levonogestrel (0,75 mg); NORET – Noretisterona (0,35 mg); AMIT – Amitriplina (25 mg); CLONAZ – Clonazepam (2 mg); FLUOX – Fluoxetina (20 mg).

Fonte: Elaboração própria.

AZANU et al. (2018) monitoraram efluentes hospitalar e doméstico, água superficial e a usada em irrigação em Kumasi na parte central de Ghana, África. Estes autores encontraram no efluente hospitalar 0,006 e 15 $\mu\text{g/L}$ de amoxicilina e ciprofloxacino, respectivamente; enquanto nos efluentes domésticos estes valores chegaram a 0,0059 e 5,9 $\mu\text{g/L}$, respectivamente. No rio Kumasi, emissário desses efluentes, estas concentrações chegaram a 0,0027 e 1,2 $\mu\text{g/L}$, respectivamente. Apesar de não ter sido detectado resíduo de amoxicilina na água usada para a irrigação, a concentração de ciprofloxacino chegou a 0,146 $\mu\text{g/L}$. Este estudo encontrou ainda resíduos de ciprofloxacino em alface (0,093 $\mu\text{g/kg}$) irrigado pelas águas do rio Kumasi. Os autores alertam que estes valores encontrados para ciprofloxacino no efluente hospitalar e no rio foram 150 a 12 vezes respectivamente maiores que a concentração capaz de promover resistência antimicrobiana (GULLBERG, CAO, *et al.*, 2011). O antibiótico ciprofloxacino também foi encontrado em efluente doméstico, água do rio e nascentes contaminadas no distrito de Msunduzi na África do Sul com concentrações que variaram entre 13 e 27 $\mu\text{g/L}$ (AGUNBIADE e MOODLEY, 2016).

WATKINSON et al. (2009) encontraram resíduos de antibióticos em diferentes matrizes no Sudeste de Queensland, Austrália. Enquanto no efluente hospitalar as concentrações de amoxicilina, cefalexina e ciprofloxacino foram respectivamente de 1, 10 e 15 $\mu\text{g/L}$, estes valores na água superficial foram respectivamente de 0,2, 0,03 e 1,3 $\mu\text{g/L}$. Apesar de serem detectados nesta água, os autores não encontraram esses resíduos na água usada para consumo humano, uma vez que neste local é comum o reuso indireto da água superficial para fins potáveis.

Na Europa, DINH et al. (2011) encontraram resíduos de amoxicilina (0,068 $\mu\text{g/L}$) e de ciprofloxacino (0,017 $\mu\text{g/L}$) no rio Siena na França. No rio Chamoise, a concentração de ciprofloxacino teve um aumento após o ponto de lançamento do efluente tratado de uma ETE local. BIELEN et al. (2017) encontraram altas concentrações de azitromicina no efluente de uma indústria farmacêutica mesmo após o seu tratamento na Croácia. As concentrações de azitromicina chegaram a 3,4 $\mu\text{g/L}$ no rio Sava no ponto a jusante desta indústria sendo inclusive tóxico para algas e microcrustáceo.

RODRIGUEZ-MOZAZ et al. (2015) encontraram concentrações de azitromicina nos esgotos e no rio Girona na Espanha à jusante do ponto de lançamento destes esgotos. Foram concentrações que variaram entre 0,076 e 0,215 $\mu\text{g/L}$ no esgoto e 0,061 e 0,096 $\mu\text{g/L}$ no rio. Este estudo também relata que encontrou resíduos de ciprofloxacino tanto no efluente tratado (entre 0,108 e 0,175 $\mu\text{g/L}$) quanto neste mesmo ponto do rio (entre 0,048 e 0,050 $\mu\text{g/L}$). Os autores encontraram ainda cópias de genes de resistência a beta-lactâmicos e de redução a

susceptibilidade à fluoroquinolonas neste mesmo rio. Por fim, LOCATELLI *et al.*, (2011) encontraram resíduos de amoxicilina (1,284 µg/L), cefalexina (0,133 µg/L) e ciprofloxacino (0,119 µg/L) em Ribeirão das Anhumas no rio Atibaia, que recebe cerca de 25% dos efluentes da cidade de Campinas/SP, Brasil.

De acordo com os dados levantados da literatura, os valores de PEC_{est} dos antibióticos nos esgotos do MRJ a partir dos dados de consumo estão, na maioria dos casos, acima daqueles encontrados por estudos anteriores. Este dado refere-se não só aos encontrados nos esgotos domésticos brutos também como nas águas superficiais. Vale lembrar que os valores de PEC_{est} desses compostos não levaram em consideração uma possível remoção/degradação por uma ETE e diluição pelos corpos de água receptores.

TUCKWELL (2015) estimou o valor de PEC para o ciprofloxacino em uma localidade dentro da cidade de Londres, com 870 mil habitantes, baseado na sua prescrição, considerando que este fármaco não seja removido pela ETE. Este autor obteve um PEC de 0,700 µg/L calculado com base no consumo anual de 7,2 toneladas de ciprofloxacino e com uma excreção não transformada de 50%. Ele obteve ainda uma concentração deste fármaco na água superficial de 0,107 µg/L. Neste estudo, o maior valor de PEC_{est} para o ciprofloxacino da população do MRJ que utiliza a APS (cerca de 4,3 milhões de pessoas) foi de 3,4 µg/L, ou seja, cinco vezes maior que o encontrado por TUCKWELL (2015). Logo, é provável que estes valores de PEC sejam representativos ao potencial risco ambiental. Partindo-se desta relação de 5 vezes, a concentração estimada deste fármaco que pode ser encontrada no ambiente aquático provavelmente será de 0,535 µg/L, valor que está acima da concentração máxima para o desenvolvimento de resistência antimicrobiana (GULLBERG, CAO, *et al.*, 2011). Portanto, os resíduos de antibióticos excretados e os seus respectivos PEC_{est} são uma preocupação para o ambiente aquático que recebe estes efluentes.

5.3.2 Hormônios

O hormônio noretisterona teve a maior média na quantidade excretada com cerca de 795 miligramas, seguido pelo etinilestradiol com média de excreção de 195 miligramas (Tabela 5). O levonogestrel foi o que teve a menor média entre os medicamentos hormonais com 18 miligramas de excreção por dia. O maior valor de PEC_{est} em microgramas por litro para a noretisterona foi de $2,2 \times 10^{-3}$ µg/L e para o etinilestradiol de $7,4 \times 10^{-4}$ µg/L ambos em 2013, enquanto para o levonogestrel este valor de $6,3 \times 10^{-5}$ µg/L em 2017 (Tabela 6).

Estima-se que a liberação diária *per capita* de estrogênio por humanos varia de 3,9 a 600 µg para estrona, de 1,6 a 259 µg para 17β-estradiol e de 1 a 6.000 µg para estriol, sendo os valores mais elevados referentes à excreção por mulheres. No caso do 17α-etinilestradiol, a excreção por mulheres que utilizam pílulas contraceptivas é de 35 µg/dia (JOHNSON, BELFROID e DI CORCIA, 2000). Este valor é superior ao estimado pelo presente estudo, uma vez que os 195 µg refere-se à excreção por parte da população feminina do MRJ que consumiu o fármaco e que é usuária da APS.

O estudo realizado por GOMES (2018) no lago Paranoá, importante fonte de abastecimento de água do Distrito Federal, analisou a concentração de etinilestradiol em amostras de água superficial e esgoto bruto e tratado em períodos de seca e chuvosos. O maior valor encontrado nas águas superficiais foi de 7×10^{-5} µg/L e nos esgotos sanitários variaram entre 0,00143 e 0,00208 µg/L. Os valores nos esgotos foram acima do PEC_{est} (0,0003 µg/L), mas os da água superficial foi abaixo. Vale destacar que tal estudo monitorou este hormônio na água superficial na zona fótica (menos de 1 m de profundidade) o que pode estar subestimado devido à característica hidrofóbica da molécula.

Em sua revisão bibliográfica, CUNHA et al (2017) mostraram que as concentrações de estrogênios encontradas em esgoto bruto e tratado, e em águas superficiais não ultrapassaram a ordem de 1,0 µg/L em diferentes países estrangeiros, enquanto no Brasil estes valores podem chegar a 5,0 µg/L em esgoto bruto e até 4,0 µg/L em águas superficiais. Tais valores foram superiores aos estimados pelo presente estudo.

Portanto, os valores de PEC_{est} encontrados podem estar subestimados nas bacias hidrográficas do MRJ. Isto pode ser um problema, uma vez que estes compostos representam alto risco ao desenvolvimento da biota selvagem (CUNHA, PAULA, *et al.*, 2017; GOMES, TIMO, *et al.*, 2021; BRANCO, CÁRDENAS, *et al.*, 2021).

5.3.3 Ansiolíticos e Antidepressivos

Entre os psicofármacos, a fluoxetina teve a maior quantidade média anual excretada com cerca de 437 mil miligramas, seguido da amitriptilina com 274 mil miligramas e do clonazepam com uma média de 45 mil miligramas (Tabela 5). O maior valor de PEC_{est} para a amitriptilina e o clonazepam foram observados em 2019 e para a fluoxetina no ano de 2021 (Tabela 6).

KOLPIN et al. (2002) encontraram concentrações menores que 0,012 µg/L de fluoxetina em diferentes corpos de água nos Estados Unidos, por outro lado, WESTON et al. (2001) detectaram valores médios de 0,54 µg/L de fluoxetina em esgoto doméstico. No norte da Europa têm sido detectadas concentrações de fluoxetina na faixa de 0,150 a 0,225 µg/L em águas residuárias domésticas (VALCARCEL, ALONSO, *et al.*, 2011; 2013). Na região metropolitana da Espanha foram apontados teores médios de 0,014 µg/L de fluoxetina em esgoto (GONZALEZ, CATALA, *et al.*, 2010). Concentrações ambientais de fluoxetina também têm sido relatadas na região da Galiza (entre 0,080 e 0,120 µg/L) e da Catalunha (entre 0,135 e 0,200 µg/L) (CARBALLA, OMIL e LEMA, 2008). Também têm sido reportadas a presença de fluoxetina com concentrações entre 0,0005 a 0,0008 µg/L em diferentes fontes de água utilizadas para o consumo humano na Índia (SNYDER, 2008), sinalizando sobre a possibilidade deste composto em contaminar a água potável. O valor médio do PEC_{est} (0,672 µg/L) do presente estudo está acima daqueles encontrados pela literatura, no entanto WEBB (2001) reportou um PEC estimado da fluoxetina para o Reino Unido de 6,370 µg/L. Este valor é cerca de 10 vezes maior que o estimado pelo presente estudo. Este valor foi calculado baseando-se no consumo anual de 2 toneladas de fluoxetina gerando um QR de 14,19 baseado em um PNEC de 0,026 µg/L (WEBB, 2001).

NUNES et al. (2018) encontraram uma concentração média de 0,65 µg/L de resíduos de clonazepam em amostras de águas superficiais no Estado do Paraná. CUNHA et al (2017) mostraram que, dentre os medicamentos que já foram monitorados em matrizes aquáticas no Brasil, o clonazepam foi o que teve a sua concentração mais baixa (média de 0,145 µg/L). Estes valores foram superiores ao PEC_{est} de 0,07 µg/L obtido no presente estudo.

Poucos estudos foram encontrados sobre a ocorrência de amitriptilina em esgoto e águas superficiais. Em sete rios monitorados em Madri, a concentração média de amitriptilina foi de 0,001 µg/L (VALCARCEL, ALONSO, *et al.*, 2013). Isto é preocupante pois já foi relatado que a amitriptilina pode provocar efeitos embriotóxicos em *Danio rerio* (YANGA, QIUA, *et al.*, 2014).

5.4 RISCO AMBIENTAL ESTIMADO (QR_{EST}) DOS RESÍDUOS DE MEDICAMENTOS

As Tabelas 7 e 8 mostram respectivamente os valores do Quociente de Risco estimado (QR_{est}) de cada medicamento por ano e a respectiva classificação do seu risco ambiental.

Em relação aos riscos estimados dos antibióticos, a amoxicilina com clavulanato foi classificado como moderado, exceto em 2020 que teve uma queda em sua distribuição. A azitromicina mostrou um risco alto na maior parte do período, exceto nos anos de 2012, 2015 e 2017 quando foi classificada como risco moderado. Tanto a cefalexina quanto o ciprofloxacino tiveram um risco ambiental alto. Logo, a maior parte dos antibióticos no esgoto, baseado no seu consumo e excreção, mostrou um alto risco ambiental.

O único hormônio que apresentou algum tipo de risco ambiental foi o etinilestradiol, variando entre moderado a alto. A amitriptilina teve um risco moderado enquanto o clonazepam teve um risco baixo. Por outro lado, a fluoxetina teve uma classificação de risco de moderado a alto.

Tabela 7. Quociente Risco estimado (QR_{est}) de cada medicamento por ano

Medicamento	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	MÉDIA
AMOX + CLAV	0,00	2,69	3,74	2,64	4,15	2,87	4,15	4,47	3,68	1,72	3,01
AZIT	7,10	10,40	12,18	9,54	14,04	9,78	14,89	10,42	24,02	15,21	12,76
CEFAL	31,91	64,89	58,80	53,61	21,56	21,75	31,49	37,08	39,99	38,31	39,94
CIPRO	10,75	27,21	38,39	29,09	35,73	36,04	34,08	32,55	22,55	18,59	28,50
ETINIL	4,06	21,16	7,61	7,53	7,60	9,21	6,24	11,60	5,71	4,99	8,57
LEVON	$3,51 \times 10^{-6}$	$5,36 \times 10^{-6}$	$1,54 \times 10^{-5}$	$8,45 \times 10^{-6}$	$1,03 \times 10^{-5}$	$1,75 \times 10^{-5}$	$2,59 \times 10^{-6}$	$5,0 \times 10^{-6}$	$3,88 \times 10^{-6}$	$2,41 \times 10^{-6}$	$7,45 \times 10^{-6}$
NORET	$2,09 \times 10^{-4}$	$4,7 \times 10^{-4}$	$3,65 \times 10^{-4}$	$3,12 \times 10^{-4}$	$3,71 \times 10^{-4}$	$2,8 \times 10^{-4}$	$2,12 \times 10^{-4}$	$2,39 \times 10^{-4}$	$1,53 \times 10^{-4}$	$1,35 \times 10^{-4}$	$2,7 \times 10^{-4}$
AMIT	0,00	2,69	3,74	2,64	4,15	2,87	4,15	4,47	3,68	1,72	3,01
CLONAZ	0,04	0,14	0,28	0,19	0,30	0,25	0,31	0,33	0,19	0,29	0,23
FLUOX	1,10	3,78	7,16	6,33	8,44	4,53	9,29	9,89	6,75	9,95	6,72

Notas: AMOX+CLAV – Amoxicilina (500 mg) com Clavulanato (125 mg); AZIT – Azitromicina (500 mg); CEFAL – Cefalexina (500 mg); CIPRO – Ciprofloxacino (500 mg); ETINIL – Etinilestradiol (0,03 mg) com Levonorgestrel (0,150 mg); LEVON – Levonogestrel (0,75 mg); NORET – Noretisterona (0,35 mg); AMIT – Amitriplina (25 mg); CLONAZ – Clonazepam (2 mg); FLUOX – Fluoxetina (20 mg).

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 8. Comparativo entre o Risco e o Quociente Risco estimado (QR_{est}) de cada medicamento

Classe	Medicamento	Risco*	QR_{est}
ANTIBIÓTICO	AMOX + CLAV	moderado	moderado
	AZIT	baixo	alto
	CEFAL	cannot be excl.**	alto
	CIPRO	moderado	alto
HORMÔNIO	ETINIL	alto	moderado
	LEVON	cannot be excl.**	insignificante
	NORET	cannot be excl.**	insignificante
ANTIDEPRESSIVO/ANSIOLÍTICO	AMIT	cannot be excl.**	moderado
	CLONAZ	insignificante	baixo
	FLUOX	baixo	moderado

Fonte: Elaboração própria.

Notas: AMOX+CLAV – Amoxicilina (500 mg) com Clavulanato (125 mg); AZIT – Azitromicina (500 mg); CEFAL – Cefalexina (500 mg); CIPRO – Ciprofloxacino (500 mg); ETINIL – Etinilestradiol (0,03 mg) com Levonorgestrel (0,150 mg); LEVON – Levonogestrel (0,75 mg); NORET – Noretisterona (0,35 mg); AMIT – Amitriplina (25 mg); CLONAZ – Clonazepam (2 mg) e; FLUOX – Fluoxetina (20 mg); *Environmentally classified pharmaceuticals 2014.2015; **"Não pode ser excluído" significa que o fabricante afirmou que o documento base para a avaliação do risco é insuficiente.

O único fármaco que teve a mesma classificação entre o estimado pelo presente estudo e o adotado pela Environmentally Classified Pharmaceutical (2015) foi a amoxicilina, enquanto os demais antibióticos tiveram o risco estimado alto. Lembrando que os valores de risco alto mostram que a concentração encontrada no ambiente se é pelo menos 10 vezes maior do que a maior concentração do poluente capaz de afetar a biota aquática selvagem.

Outros estudos já vêm apontando sobre os potenciais riscos apresentados pelos antibióticos devido às suas respectivas concentrações encontradas no esgoto e em águas superficiais (AZANU, STYRISHAVE, *et al.*, 2018; AGUNBIADE e MOODLEY, 2016; BIELEN, SIMATOVI, *et al.*, 2017; RODRIGUEZ-MOZAZ, CHAMORRO, *et al.*, 2015; DINH, ALLIOT, *et al.*, 2011). Embora a amoxicilina com clavulanato seja ainda muito utilizada para um amplo espectro de infecções bacterianas, os antibióticos beta-lactâmicos e as penicilinas possuem uma efetividade reduzida em relação aos demais, em função da presença no ambiente de genes que promovem resistência (RODRIGUEZ-MOZAZ, CHAMORRO, *et al.*, 2015). A azitromicina merece destaque pois teve maior consumo no período marcado pela pandemia da COVID 19 devido às campanhas governamentais para o seu uso como meio profilático no combate ao coronavírus.

No caso dos hormônios, o único que teve algum risco foi o etinilestradiol, mas sua classificação foi moderada, ou seja, menor quando comparado ao citado pelos compêndios da Suécia. Os demais hormônios tiveram um risco insignificante.

BRANCO et al. (2021) fizeram um mapeamento do Quociente de Risco (QR) de vários contaminantes emergentes, inclusive os hormônios, a partir da sua distribuição nas bacias hidrográficas brasileiras, baseado em trabalhos sobre monitoramento. Na bacia hidrográfica do Atlântico Sudeste o valor de QR encontrado para o etinilestradiol foi de 714,3 e na bacia do Paraná este valor ficou entre 178,6 e 40. Por outro lado, o QR para etinilestradiol obtido para a bacia hidrográfica do São Francisco, baseado no seu monitoramento, foi de 160. Os valores encontrados na literatura estão bem acima do QR_{est} do presente estudo, logo podemos supor que os dados podem estar subestimados (Tabela 7).

Todos os antidepressivos e ansiolíticos tiveram um risco ambiental de baixo a moderado, tendo sido maior do que aquele apresentado pelos manuais da Suécia. Apesar disso, a fluoxetina teve seu PEC_{est} médio 6,7 vezes maior do que a sua concentração não efetiva (PNEC) de 0,2 $\mu\text{g/L}$, o que pode representar certo risco e necessidade de atenção. WEBB (2001) também mostrou um QR alto para a fluoxetina no reino Unido e, além disso, OAKES, COORS, et al. (2010) reavaliaram a toxicidade da fluoxetina e sugeriram um PNEC de 0,012 $\mu\text{g/L}$. Neste caso, o risco deste fármaco passaria de moderado para alto.

A partir dos dados de QR obtidos em cada ano para cada fármaco, foram observadas as áreas de planejamento (AP) que mostraram maiores riscos nos respectivos anos em que foi observado um maior consumo do medicamento. As Figuras 11, 12 e 13 mostram a distribuição do QR dos antibióticos, hormônios, antidepressivos e ansiolíticos nos respectivos anos de maior risco por área de planejamento (AP) do MRJ. Não foram elaborados mapas de QR_{est} para os hormônios levonogestrel e noretisterona, pois seus valores foram insignificantes. As APs 5.3 e 3.1 foram as que mostraram maior risco para a maioria dos medicamentos analisados.

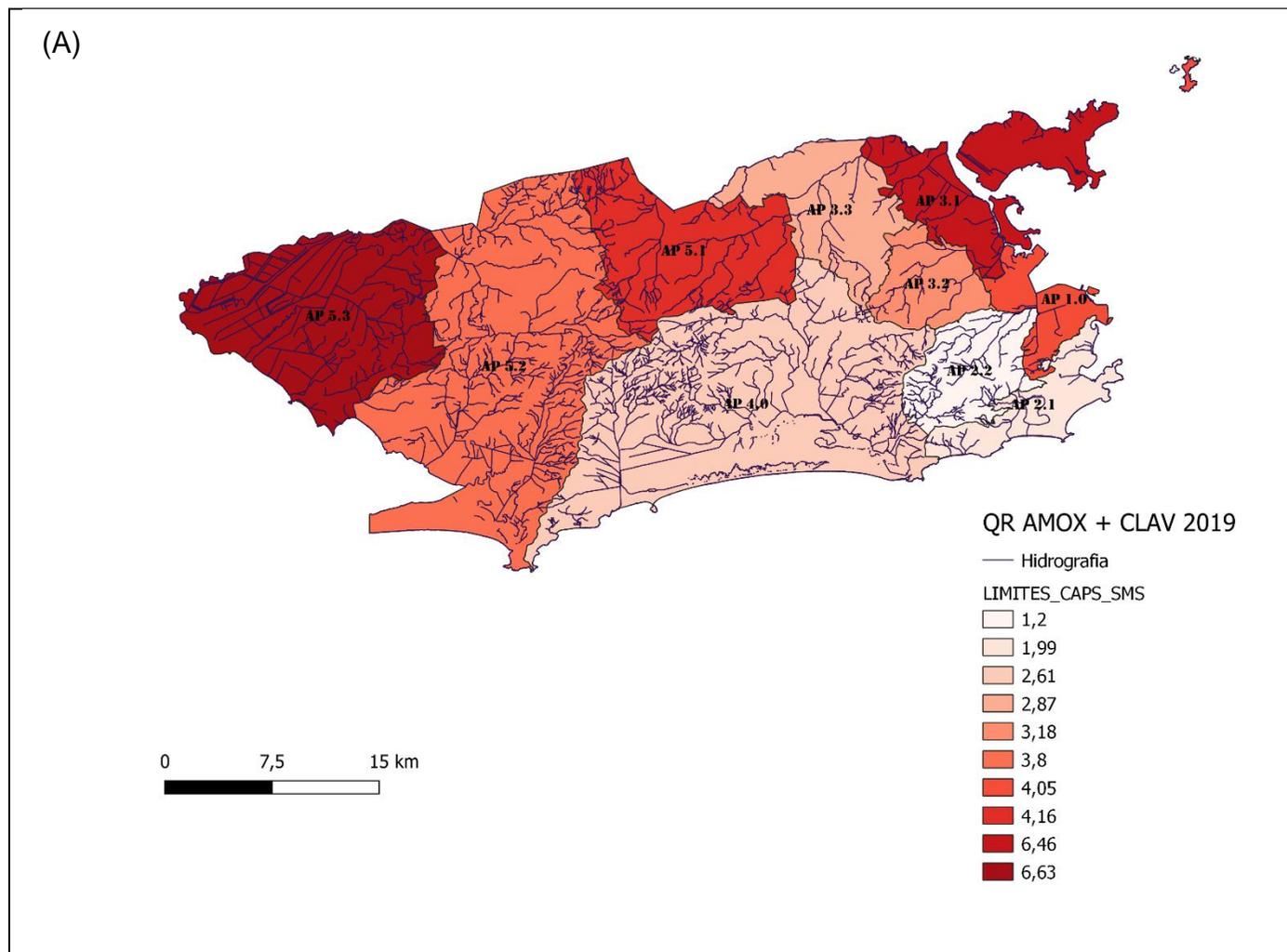
A AP 3.1 possui 28 bairros e cerca de 953.195 habitantes (2021), como apresentado na Figura 3. É um território que possui grande parte da população residindo em comunidades vulneráveis. Na região da 3.1 existem diversos rios e as águas pluviais que são drenadas para a Baía de Guanabara. Cerca de 91,7% das moradias no entorno da baía de Guanabara possuem acesso a rede geral de esgoto ou pluvial (TRATA, 2015).

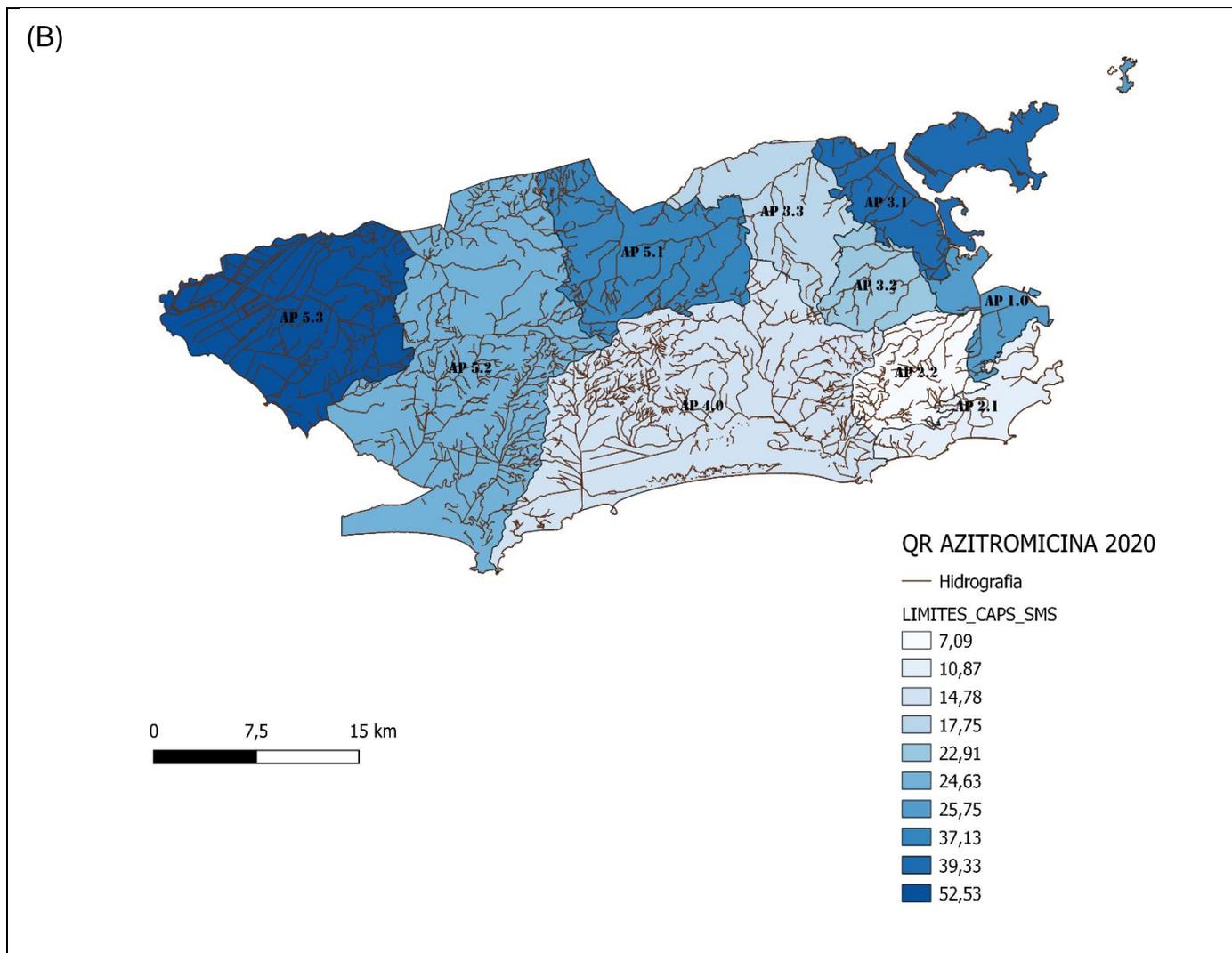
A AP 5.3 possui cerca 392.178 habitantes e possui uma extensa área territorial (168.04 km^2) com presença de algumas áreas rurais. Nas regiões da 5.1, 5.2 e 5.3 existe uma extensa malha fluvial que faz parte da bacia do Rio Guandu-Mirim. Na média, os bairros da AP-5 que pertencem a essa baía possuem cerca de 77,0% das moradias com ligação à rede geral

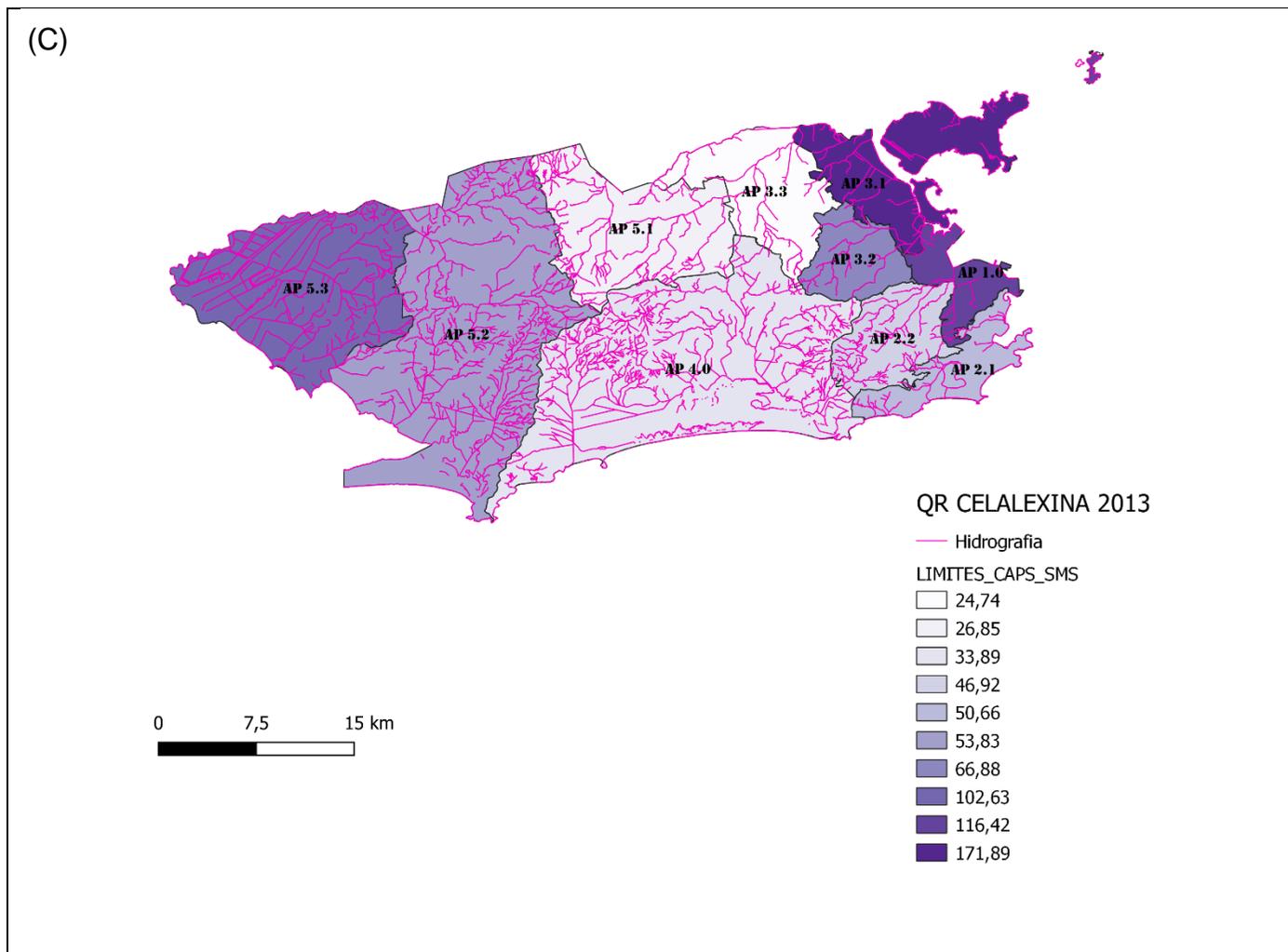
de esgoto, sendo o menor percentual do MRJ. As águas deste território são drenadas para rede fluvial/pluvial da Baía de Sepetiba (TRATA, 2015). Ambas as APs 3.1 e 5.3 possuem fragilidades no sistema de saneamento e, por estarem bem próximas a bacias hidrográficas importantes, podem colocar em risco a fauna, a flora e a população residente próximo a estas regiões que recebem esgoto não tratado nos corpos hídricos.

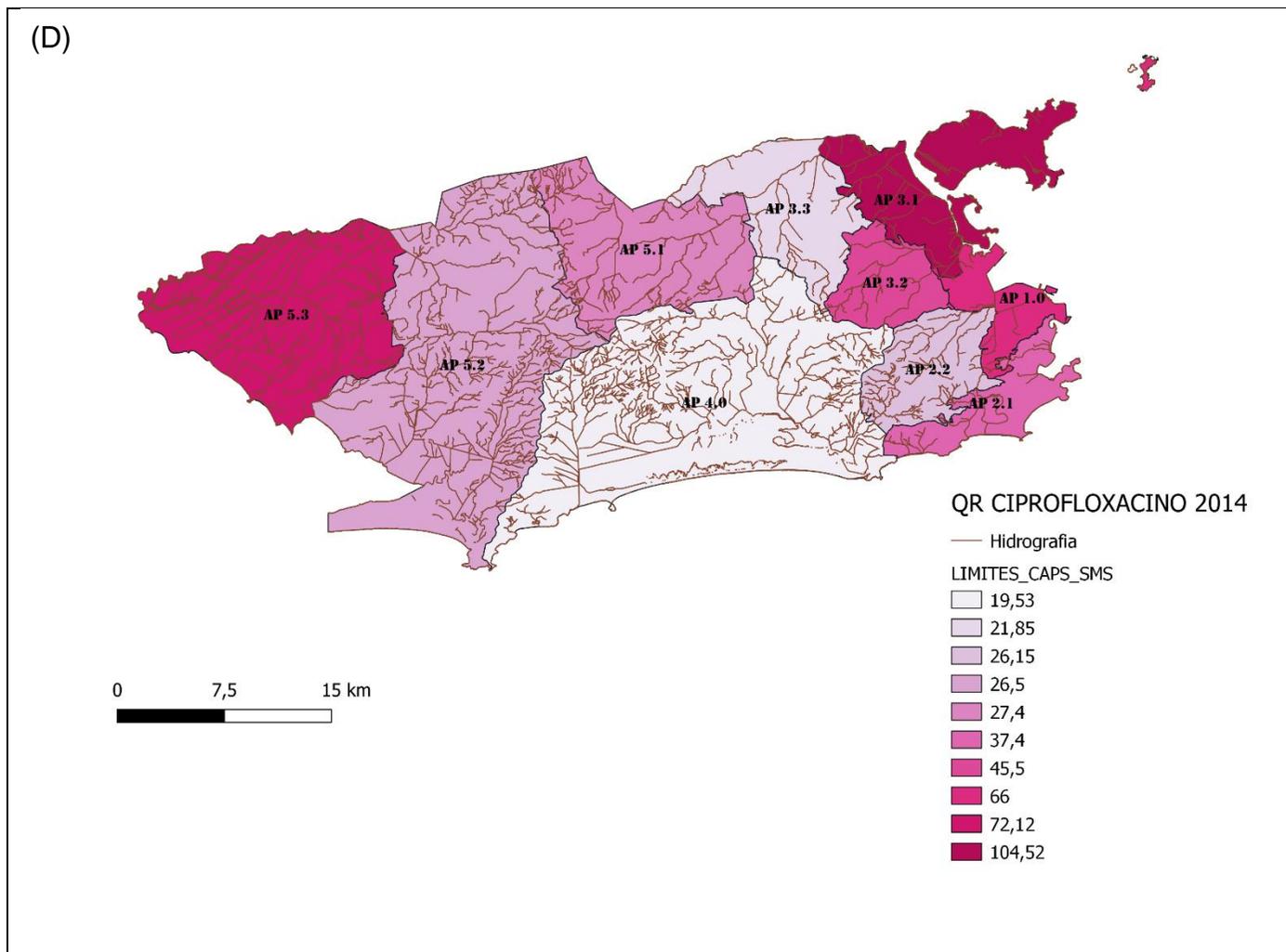
Este trabalho mostrou que a utilização da ferramenta de avaliação do risco ambiental estimado a partir da quantidade de medicamentos consumidos, da sua farmacocinética e associada à população atendida pode auxiliar a gestão ambiental. Ela pode ajudar na orientação dos programas de monitoramento de medicamentos nos diferentes corpos hídricos a partir das APs do MRJ que apresentarem maiores riscos ambientais, a fim de realizar uma intervenção para diminuir o impacto ao meio ambiente.

Figura 11. Valores de quociente de risco estimado (QRest) por região, obtidos nos seus respectivos anos para Amoxicilina com Clavulanato (A) em 2019, Azitromicina (B) em 2020, Cefalexina (C) em 2013 e Ciprofloxacino (D) em 2014



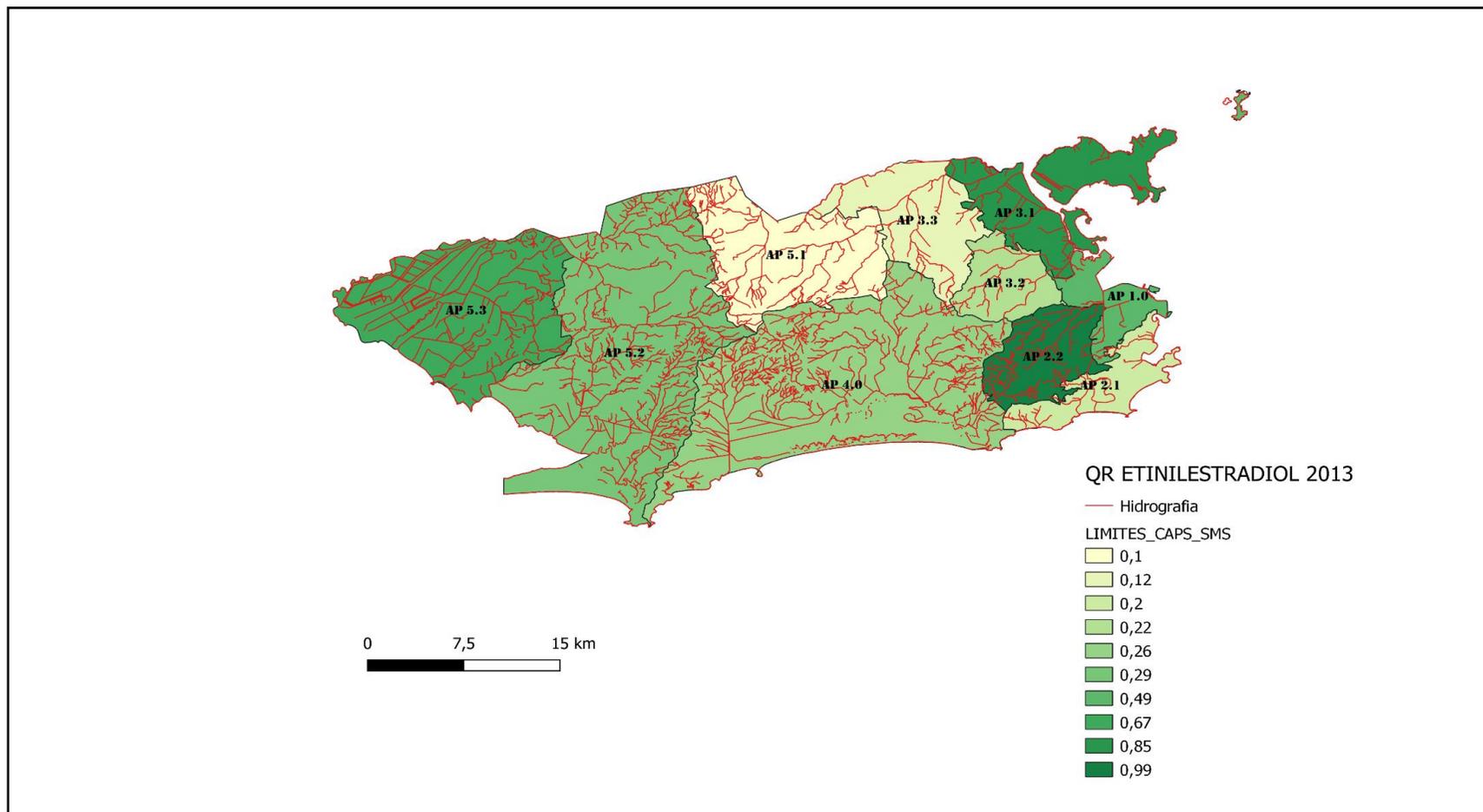






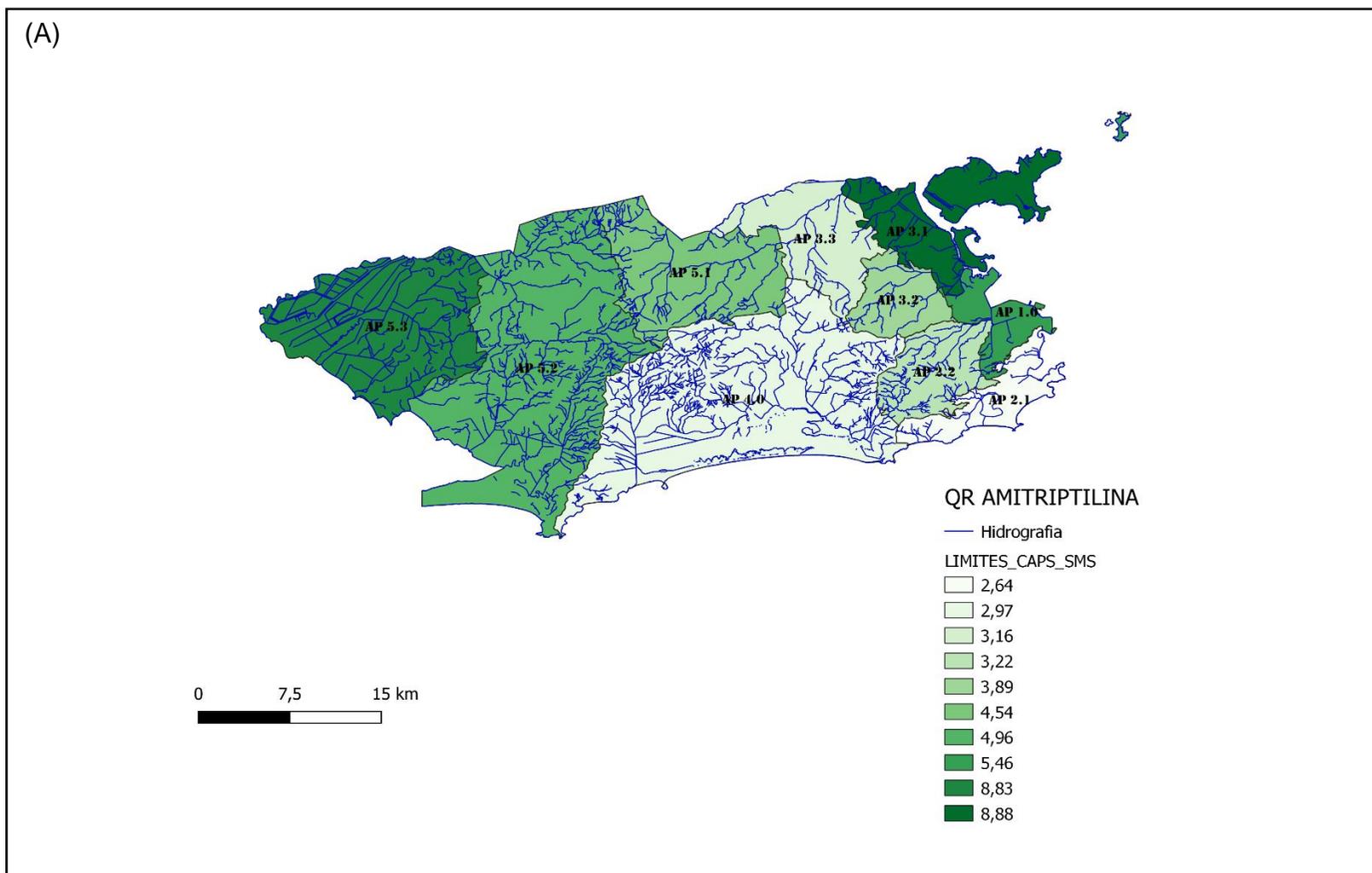
Fonte: própria autora.

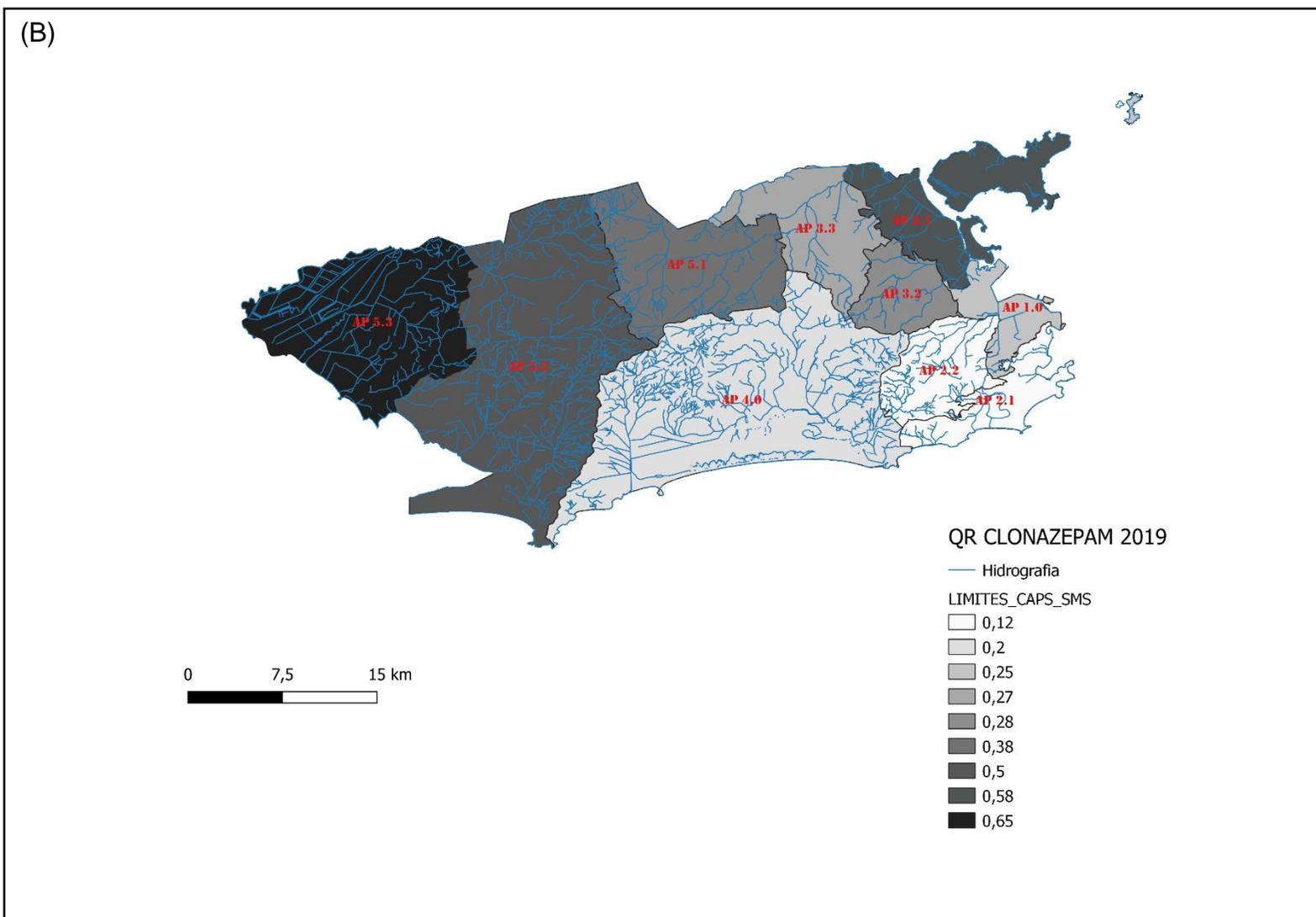
Figura 12. Valores de quociente de risco estimado por região obtidos nos seus respectivos anos do Etinilestradiol em 2013

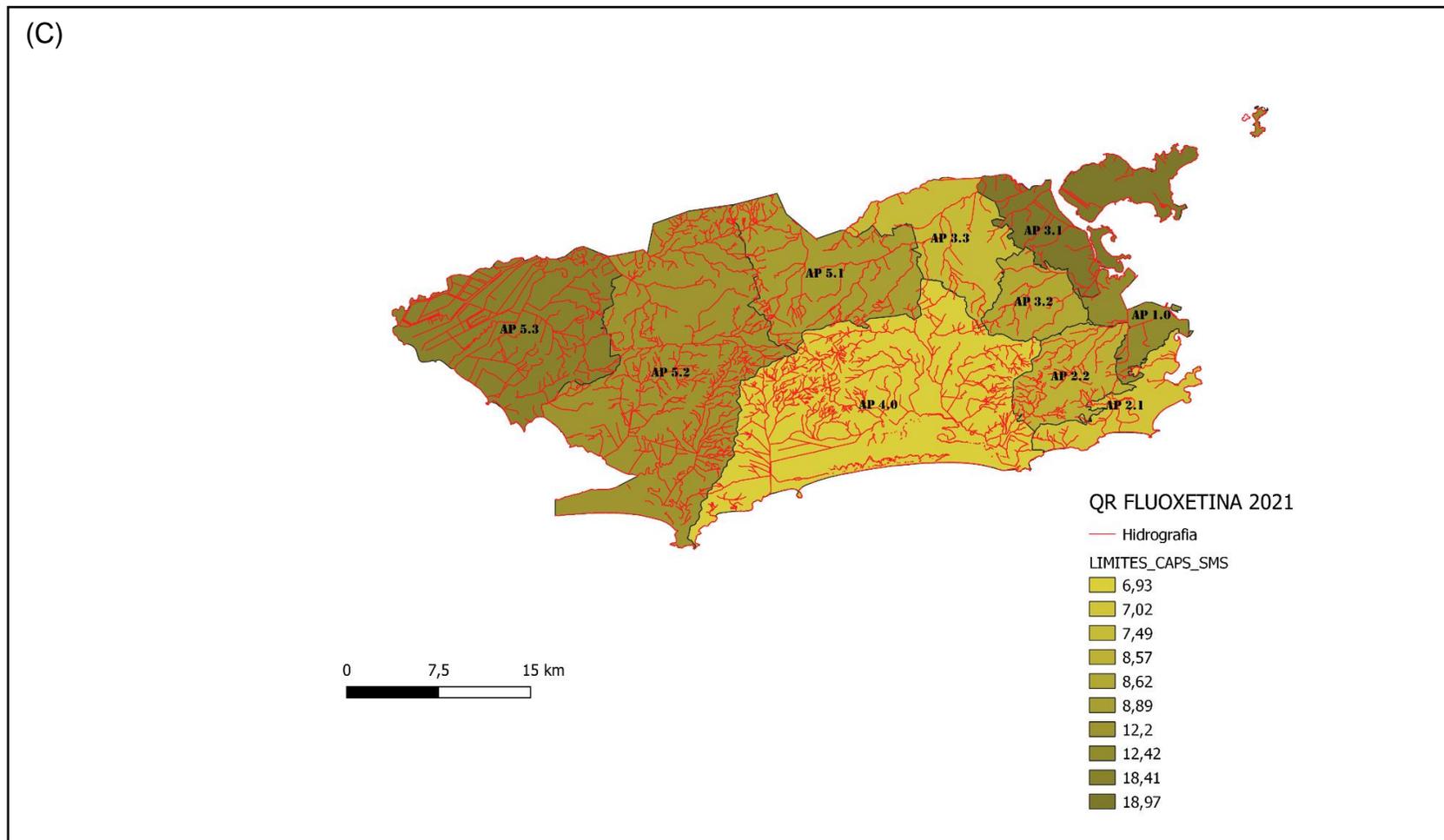


Fonte: Própria autora.

Figura 13. Valores de quociente de risco estimado por região obtidos nos seus respectivos anos para Amitriptilina (A) em 2019, Clonazepam (B) em 2019 e Fluoxetina (C) em 2021







Fonte: Própria autora.

6 CONSIDERAÇÕES DA PESQUISA

Este estudo foi realizado a partir dos dados de medicamentos distribuídos pelas unidades públicas de saúde (APS) e levando em consideração o percentual de população atendida pelo MRJ. Sendo assim sugerem-se alguns desdobramentos que merecem atenção para estudos futuros sobre esta temática.

Quanto as limitações do estudo podemos destacar que o consumo das unidades hospitalares e de unidades de pronto atendimento (dentro e fora da rede pública municipal) não foram consideradas, principalmente as unidades de tratamento intensivo onde o consumo de antibióticos pode ser mais elevado. Considerando que as unidades hospitalares possuem uma coleta e tratamento de esgotos de forma ainda precária, seria importante calcular os riscos desses resíduos nos sistemas aquáticos. Além disso, é necessário a realização de mais estudos que incluam os medicamentos adquiridos pela população das farmácias privadas e da estudos com coleta de águas destes corpos hídricos para análise da presença destes contaminantes e sua quantificação. Partindo-se deste viés, os valores de risco ambiental estimados neste estudo podem estar subestimados.

Apesar dos dados corroborarem com a literatura, os dados do presente trabalho devem ser interpretados com cautela. Como foi realizada análise retrospectiva do registro de distribuição dos medicamentos, e foi considerado que todos os medicamentos que foram distribuídos foram consumidos pelo usuário. Além disso, qualquer falta de medicamento que tenha ocorrido durante o período analisado não pôde ser avaliada, pois esta informação não estava no sistema.

Outro ponto a ser considerado é que este estudo não levou em consideração a diluição e/ou remoção do fármaco por algum tipo de tratamento de esgotos. O risco calculado foi estimado pensando no descarte desses esgotos diretamente na rede fluvial e que esta rede possa não ser suficiente para a sua diluição. Logo, seria importante a elaboração de um programa de monitoramento, principalmente dos antibióticos nas áreas de planejamento da cidade que mostraram maiores valores de quociente de risco (AP 5.3 e 3.1).

Na elaboração do programa de monitoramento nessas APs deve se atentar para os fatores de cada território que possa interferir na análise do impacto ambiental dos resíduos de medicamentos tais como, por exemplo, o percentual de coleta de esgoto, a distribuição da população e as proximidades desta população a rede fluvial/pluvial. Outro fator importante é a

cota desses rios e lagos que podem favorecer a sua diluição e a movimentação através da coluna de água e/ou presença nos sedimentos do fundo.

Dada à importância do tema, torna-se necessário o desenvolvimento de mais estudos brasileiros sobre como cada medicamento, seus metabólitos e análise com amostras de água para calcular como se comportam quando eliminados no meio ambiente; e quais são os limites aceitáveis para estarem presentes nos corpos hídricos, visando evitar danos à saúde da população e ao meio ambiente.

Nesse sentido, é necessário que os órgãos públicos de fiscalização e controle elaborem medidas para melhorar as condições de saneamento, para que sejam adequadas e suficientes para que todo o esgoto produzido seja coletado e tratado, a fim de fornecer água de qualidade à população do município do Rio de Janeiro. Em contrapartida, também é necessária a conscientização da população quanto ao uso correto do medicamento, pois uma das premissas deste estudo foi que todo o medicamento dispensado à população foi devidamente consumido. Os prescritores devem escolher a melhor conduta, que nem sempre precisa ser o uso de medicamentos. A presença do profissional farmacêutico é fundamental nesse processo, pois é capaz não somente de orientar sobre o uso correto do medicamento, mas também orientar seu descarte.

Além disso é de suma importância que as agências reguladoras estimulem estudos que embasem o monitoramento da contaminação ambiental por medicamentos. Vale destacar que somente a partir deste monitoramento pode-se criar um PEC mais realístico para a cidade do Rio de Janeiro, e assim, calcular e avaliar o real risco ambiental. Pensando nesta premissa, estes valores poderiam ser divulgados à população e aos profissionais de saúde para que os medicamentos sejam dispensados da maneira mais consciente possível, pensando não só na saúde direta da população, mas na saúde ambiental.

7 CONCLUSÃO

Este estudo buscou calcular o risco estimado dos resíduos de medicamentos excretados a partir da quantidade distribuída entre os anos de 2012 a 2021, pelas unidades de Atenção Primária à Saúde (APS) no município do Rio de Janeiro (MRJ).

As classes de medicamentos mais distribuídas no MRJ foram os antibióticos amoxicilina com clavulanato, azitromicina, cefalexina e ciprofloxacino, os hormônios etinilestradiol, levonogestrel e noretisterona, e os antidepressivos/ansiolíticos amitriptilina, clonazepam e fluoxetina.

Os antidepressivos e ansiolíticos foram os medicamentos mais consumidos neste período (entre 9 e 14 milhões de comprimidos por ano), seguido pelos antibióticos (entre 1,5 e 8 milhões de comprimidos). Por último aparecem os hormônios (com 35 e 700 mil comprimidos). O antibiótico que foi mais distribuído pelas APS foi a cefalexina (46 milhões de comprimidos no período), dos hormônios foi o etinilestradiol (60 milhões de comprimidos no período) e dos controlados, o clonazepam (117 milhões de comprimidos no período).

O medicamento cefalexina foi o que apresentou maior quantidade estimada de fármaco excretado (cerca de 9 milhões de mg/dia), a maior concentração prevista ambiental estimada (PEC_{est}) e a maior média de quociente de risco estimado (QR_{est}).

Os antibióticos azitromicina, cefalexina e ciprofloxacino foram os fármacos que apresentaram alto risco ambiental estimado. Já a amoxicilina com clavulanato, a amitriptilina, a fluoxetina e o etinilestradiol apresentaram risco estimado moderado. No entanto, a fluoxetina pode representar um alto risco quando atualizado o seu valor de PNEC. Somente o clonazepam apresentou risco baixo, enquanto o levonogestrel e a noretisterona tiveram risco estimado insignificante.

As APs que apresentaram maior valor de risco ambiental estimado para a maioria dos medicamentos foram a 3.1 e a 5.3. Estas APs não são as mais populosas da cidade, contudo elas estão próximas a importantes bacias hidrográficas cariocas, a bacia de drenagem para a Baía de Guanabara e a para a Baía de Sepetiba.

As ferramentas como softwares de simulação já foram utilizados em outros estudos, a fim de prever o risco ambiental de um determinado local. Contudo, este estudo buscou apresentar uma outra ferramenta matemática, de fácil utilização, aliada ao geoprocessamento para identificar possíveis locais com maior risco de contaminação ambiental por medicamentos; relacionando a quantidade de medicamento consumido, com sua farmacocinética, a população e a disposição do sistema hídrico. Com esses resultados é possível auxiliar a gestão ambiental

e o sistema de saúde com informações, para que seja realizada uma intervenção nos locais mais susceptíveis a maior contaminação, a fim de diminuir o impacto ambiental que os resíduos de medicamentos podem causar na saúde da população e ao meio ambiente, tais como resistência bacteriana, alterações hormonais, entre outras interferências apresentadas.

Os serviços de saúde são os grandes responsáveis por orientação a população quanto ao melhor uso, armazenamento e descarte dos medicamentos. Todos os profissionais envolvidos precisam estimular o seu uso apropriado e buscar alternativas a fim de diminuir o consumo de medicamentos e com isso reduzir o impacto que podem trazer ao meio ambiente, seja pela sua eliminação após o consumo, como seu descarte de incorreto.

REFERÊNCIAS

- ABRELPE. **Panorama dos Resíduos Sólidos no Brasil**. Associação Brasileira de Empresas de Limpeza Pública e Resíduos Especiais. São Paulo. 2020.
- AGUNBIADE, FOLUSO O.; MOODLEY, BRENDA. OCCURRENCE AND DISTRIBUTION PATTERN OF ACIDIC PHARMACEUTICALS IN SURFACE WATER, WASTEWATER, AND SEDIMENT OF THE MSUNDUZI RIVER, KWAZULU-NATAL, SOUTH AFRICA. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 35, p. 36-46, 2016.
- ALBUQUERQUE, A. F. et al. Pesticides in Brazilian freshwaters: a critical review. **Environ. Sci.: Processes Impacts**, p. 779-787, 2016. ISSN DOI: 10.1039/c6em00268d.
- ALCÂNTARA, Guilherme. **Estimativa do Consumo e Predição da Concentração Ambiental de Diazepam via Epidemiologia do Esgoto**. Universidade de Brasília. Brasília, p. 1-86. 2020.
- ALDUHISHY , M. The overprescription of antidepressants and its impact on the elderly in Australia. **Trends Psychiatry Psychother**, v. 40, p. 241-3, 2018.
- ALMEIDA, G.A.; WEBER, R. R. Fármacos na represa Billings. **Revista Saúde e Ambiente**, v. 6, n. 2, p. 7-13, 2005.
- AMITRIPTILINA bula. Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos LTDA, São Paulo. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=102980225>. Acesso em: 20 dez. 2022.
- AMOXICILINA, clavulanato potássio (bula). Glaxosmithkline Brasil LTDA, Rio de Janeiro. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=101070076>. Acesso em: 20 dez. 2022.
- ANA. **Atlas Esgotos: despoluição de bacias hidrográficas**. Agência Nacional de Águas, Secretaria Nacional de Saneamento Ambiental. [S.l.], p. 88. 2020.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/resistencia-microbiana-saiba-o-que-e-e-como-evitar>. Acesso em: 10 maio 2022.
- AQUINO, Daniela S. D. **Por que o uso racional de medicamentos deve ser uma prioridade?** Ciência & Saúde Coletiva, p. 733-736, 2008.
- ARIESE, Freek; ERNST, Wilfried H. O.; SIJM, Dick T.H.M. **Natural and synthetic organic compounds in the environment—a symposium report**. Environmental Toxicology and Pharmacology, v. 10, n. 3, p. 65-80, 2001. ISSN [https://doi.org/10.1016/S1382-6689\(01\)00090-4](https://doi.org/10.1016/S1382-6689(01)00090-4).
- ASCENZO, G. D. et al. Fate of natural estrogen conjugates in municipal sewage transport and treatment facilities. **The Science of the Total Environment**, n. 302, p. 199-209, 2003. ISSN [dx.doi.org/10.1016/S0048-9697\(02\)00342-X](https://doi.org/10.1016/S0048-9697(02)00342-X).

AZANU, David et al. Occurrence and risk assessment of antibiotics in water and lettuce. **Science of the Total Environment**, v. 622-623, p. 293–305, 2018.

AZANU, David et al. Occurrence and risk assessment of antibiotics in water and lettuce in Ghana. **Science of the Total Environment**, v. 622-623, p. 293-305, 2018.

AZITROMICINA bula. Pfizer Brasil LTDA, São Paulo. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=121100359>. Acesso em: 20 dez. 2022.

BAKER, David R.; BARRONB, Leon; HORDERN, Barbara K. **Illicit and pharmaceutical drug consumption estimated via wastewater analysis. Part A: Chemical analysis and drug use estimates.** **Science of the Total Environment**, n. 487, p. 629–641, novembro 2013.

BANSAL, Harpreet K.; BALA , Madhu; GULSHAN. Reproductive drugs and environmental contamination: quantum, impact assessment and control strategies. **Environmental Science and Pollution Research**, p. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-2754-z>, 2018.

BAQUERO, Fernando; MARTÍNEZ, José-Luis ; CANTÓN, Rafael. Antibiotics and antibiotic resistance in water environments. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 19, n. 3, p. 260-265, 2008. ISSN <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2008.05.006>.

BARCELLOS, Christovam et al. Inter-relacionamento de dados ambientais e de saúde: análise de risco à saúde aplicada ao abastecimento de água no Rio de Janeiro. **Cad. Saúde Pública**, v. 14, n. 3, p. 597-605, 1998.

BARROS, Debora S. L.; DAMASCENA, Hylane L. Assistência farmacêutica na pandemia da Covid-19: uma pesquisa documental. **Trabalho. Educação e Saúde**, p. 19: e00323155, 2021.

BARROS, José A. C. A (des)informação sobre medicamentos: o duplo padrão de conduta das empresas farmacêuticas. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 16, n. 2, p. 421-427, Abr Jun 2000. ISSN <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2000000200012>.

BASTOS, Sílvia G. G. Avaliação de Ecotoxicidade Usando Microalgas como Complemento de Estudos para a Remoção de Psicofármacos em ETARs. INSTITUTO SUPERIOR DE ENGENHARIA DO PORTO. Porto, p. 86. 2016.

BERGMAN, A. et al. State of the science of endocrine disrupting chemicals. **UNEP; WHO**, Genebra, p. 29, 2013.

BIELLEN, Ana et al. Negative environmental impacts of antibiotic-contaminated effluents from pharmaceutical industries. **Water Research**, v. 126, p. 79-87, 2017.

BIGDELI, M. et al. Access to medicines from a health system perspective. **Health Policy and Planning**, v. 28, n. 7, p. 692-704, 2012.

BIJLSMA, Lubertus et al. Occurrence and behavior of illicit drugs and metabolites in sewage water from the Spanish Mediterranean coast (Valencia region). **Science of the Total**

Environment, v. 487, p. 703-709, 2014. ISSN
<http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.11.131>.

BILA, D. M.; DEZOTTI, M. Fármacos no meio ambiente. **Química Nova**, São Paulo, v. 26, n. 4, p. 523-530, jul ago 2003.

BISOGNIN, R.P.; WOFF, E. C.; CARISSIMI, E. Revisão de Fármacos no Meios Ambiente. **Revista DAE**, v. 66, n. 210, 2018.

BITTENCOURT, Silvia Cardoso; CAPONI, Sandra; MALUF, Sônia. Medicamentos Antidepressivos: inserção na prática biomédica (1941 a 2006) a partir da divulgação em um livro-texto de farmacologia, 2013. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/mana/a/jhSdsKBF4YgKhLXMWsbthSF/?format=pdf&lang=pt>.
Acesso em: 10 abr 2022.

BORGES, T. L. et al. Prevalência do uso de psicotrópicos e fatores associados na atenção primária à saúde. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 28, n. 4, p. 344-349, 2015.

BORGES, Tatiana Longo et al. Prevalência do uso de psicotrópicos e fatores associados na atenção primária à saúde. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 28, n. 4, p. 344-349, 2015.

BORRELY, Sueli Ivone et al. Contaminação das águas por resíduos de medicamentos: ênfase ao cloridrato de fluoxetina. **O Mundo da Saúde**, v. 36, n. 4, p. 566-563, 2012.

BOUKI, Chryssa; VENIERI, Danae; DIAMADOPOULOS, Evan. Detection and fate of antibiotic resistant bacteria in wastewater treatment plants: A review. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 91, n. 1, p. 1-9, 2013. ISSN
<https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2013.01.016>.

BRANCO, Felipe O. L. et al. Contaminantes Emergentes nas Bacias Hidrográficas Brasileiras e seus potenciais efeitos a espécies ameaçadas de extinção. **Revista Brasileira de Meio Ambiente**, p. v.9, n.2. 140-174, 2021.

BRANCO, Neusa Maria ; ALBERT, André Luís ; ROMÃO, Célia Maria C. P. A. Poluentes emergentes: Antimicrobianos no ambiente, a educação ambiental e o aspecto regulatório nacional e internacional. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 8, 2021. ISSN DOI:
<http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i8.17083>.

BRASIL. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. Brasília. 1990.

BRASIL. PORTARIA Nº 3.916 Aprova a Política Nacional de Medicamentos, 1998. Disponível em:
https://bvsm.sau.gov.br/bvs/sau/legis/gm/1998/prt3916_30_10_1998.html. Acesso em: 20 Abr 2022.

BRASIL. Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. Brasília. 1998a.

BRASIL. Portaria nº 2.607, de 10 de dezembro de 2004. Aprova o Plano Nacional de Saúde/PNS – Um Pacto pela Saúde no Brasil., Brasília, DF, dezembro 2004.

BRASIL. Resolução CNS nº 338, de 06 de maio de 2004. Aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. Brasília. 2004.

BRASIL. RESOLUÇÃO Nº 338, DE 06 DE MAIO DE 2004. Aprovar a Política Nacional de Assistência Farmacêutica, Brasília, DF, maio 2004.

BRASIL. Lei nº. 11.445, de 5 de janeiro de 2007. Estabelece diretrizes nacionais para o saneamento básico, Brasília, Janeiro 2007.

BRASIL. Resolução CONAMA Nº 430 DE 13/05/2011. Dispõe sobre as condições e padrões de lançamento de efluentes, complementa e altera a Resolução nº 357, de 17 de março de 2005, do Conselho Nacional do Meio Ambiente-CONAMA., Brasília, 2011.

BRASIL. Resolução RDC nº 20, de 05 de maio de 2011. Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição, isoladas ou em associação. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. Brasília. 2011.

BRASIL DE FATO. Crise da saúde no município do Rio de Janeiro deixa unidades sem medicamentos. Medicamentos e insumos básicos estão em falta na rede municipal de saúde do Rio, Rio de Janeiro, 2017. Disponível em: <https://www.brasildefato.com.br/2017/11/09/crise-da-saude-no-municipio-do-rio-deixa-unidades-sem-medicamentos#:~:text=Medicamentos%20e%20insumos%20b%C3%A1sicos%20est%C3%A3o,municipal%20de%20sa%C3%BAde%20do%20Rio&text=Sem%20medicamentos%2C%20insumos%20b%C3>. Acesso em: 27 mai 2022.

BRICIU, R. D.; KOT-WASIK, A.; NAMIESNIK, J. Analytical challenges and recent advances in the determination of estrogens in water environments. **Journal of Chromatographic Science**, v. 47, n. 2, p. 127–139, 2009.

BRILHANTE, O. M.; CALDAS, L. Q. A. **Gestão e avaliação de risco em saúde ambiental [online]**. 1. ed.

BROOKS, Bryan W. et al. Aquatic ecotoxicology of fluoxetine. **Toxicology Letters**, v. 142, p. 169-183, 2002.

CAIRNS, Johannes et al. Ecology determines how low antibiotic concentration impacts community composition and horizontal transfer of resistance genes. **Communications Biology**, v. 35, p. 1-8, 2018. ISSN DOI: 10.1038/s42003-018-0041-7.

CALDWELL, D. J. et al. Predicted-no-effect concentrations for the steroid estrogens estrone, 17 β -estradiol, estriol, and 17 α -ethinylestradiol. **Environmental Toxicology and Chemistr**, v. 316, p. 1396-1406, 2012.

CAMINADA, Suzete M. L. Estudo da biodegradação do Hidrocloridrato de Fluoxetina, empregando ensaios de respirometria e toxicidade. UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS. Campinas, p. 139. 2008.

CANGA, Aránzazu et al. The Pharmacokinetics and Interactions of Ivermectinin Humans: Mini Review. **The AAPS Journal**, v. 10, n. 1, p. 42-46, março 2008. ISSN DOI: 10.1208/s12248-007-9000-9.

CANO, A.; ROURA, A. C.; CORTIT, L. I. Farmacología de los anticonceptivos hormonales orales. In: BUIL, C. (Ed.). Manual de anticoncepción hormonal oral. **Zaragoza: Sociedad Española de Contracepción**, p. 75-99, 1997.

CARBALLA, M.; OMIL, F.; LEMA, J. M. Comparison of predicted and measured concentrations of selected pharmaceuticals, fragrances and hormones in Spanish sewage. **Chemosphere**, v. 72, p. 1118, 2008.

CATHERINE E. OLDENBURG, ScD, M. et al. Effect of Oral Azithromycin vs Placebo on COVID-19 Symptoms in Outpatients With SARS-CoV-2 Infection. **JAMA Original Investigation**, p. doi:10.1001/jama.2021.11517, 2021.

CE. DIRECTIVA 2001/83/CE DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO. Que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano, 6 novembro 2001. 62.

CEFALEXINA bula. **Laboratórios Bagó do Brasil S/A**, Espírito Santo. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=156260017>. Acesso em: 20 dez. 2022.

CFF; IQVIA. Venda de remédios sem eficácia comprovada contra a Covid dispara. Conselho Federal de Farmácia, 2021. Disponível em: <https://www.cff.org.br/noticia.php?id=6197&titulo=Venda+de+rem%C3%A9dios+sem+efic%C3%A1cia+comprovada+contra+a+Covid+dispara>. Acesso em: 29 mar. 2022.

CHANGING MARKETS. Drug Resistance Through the Back Door: how the pharmaceutical industry is fuelling the rise of superbugs through pollution in its supply chains. CHANGING MARKETS, 2016. Disponível em: <http://changingmarkets.org/wp-content/uploads/2016/12/CHANGING-MARKET-DRUG-RESISTANCE-TROUGHT-THE-BACKDOOR-ENG-PRINT.pdf>. Acesso em: 30 mai. 2022.

CHAVES, M. J. S. et al. Pharmaceuticals and personal care products in a Brazilian wetland of international importance: Occurrence and environmental risk assessment. **Science of the Total Environment**, p. 734, 2020. ISSN <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.139374>.

CHEN, C. et al. Towards finding a population biomarker for wastewater epidemiology studies. **Science of the Total Environment**, v. 487, p. 621-628, 2014. ISSN doi:10.1016/j.scitotenv.2013.11.075.

CHIMCHIRIAN, R. F.; SURI, R.P.S.; FU, H. Free synthetic and natural estrogen hormones in influent and effluent of three municipal wastewater treatment plants. **Water Environ. Res.**, v. 79, p. 969-974, 2007.

CIPROFLOXACINO bula. Bayer S/A, São Paulo. Disponível em:

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=170560103>. Acesso em: 20 dez. 2022.

CLONAZEPAM bula. Blanver Farmoquímica e Farmacêutica S/A, São Paulo.

Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=115240011>.

Acesso em: 20 dez. 2022.

COGAN, D.; KARRAR, K.; IYER, J. K. Shortages, stockouts and scarcity: The issues facing the security of antibiotic supply and the role for pharmaceutical companies. Access to Medicine Foundation, 2018. Disponível em:

<https://accesstomedicinefoundation.org/newsroom/drug-resistance-and-antibiotic-shortages-new-white-paper-makes-case-for-fixing-the-antibiotic-market>. Acesso em: 28 mai. 2022.

CONWAY, R. A. Introduction to environmental risk analysis. **Environmental Risks**, New York, v. 1, p. 1-30, 1982.

COSTA JUNIOR, I. L.; PLETSCH, A. L.; TORRES, Y. R. Ocorrência de Fármacos Antidepressivos no Meio Ambiente -Revisão. **Rev. Virtual Quim**, v. 6, n. 5, p. 1408-1431, 2014.

COSTA, Brenna Paulino et al. Prática farmacêutica na seleção e programação de medicamentos no Sistema Único de Saúde (SUS): Revisão de Literatura. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 14, 2021.

COSTA, María Jesús A. et al. Enantioselective transformation of fluoxetine in water and its ecotoxicological relevance. **Scientific Reports**, p. 1-13, novembro 2017. ISSN OI:10.1038/s41598-017-15585-1.

CRIADO, P. R. et al. Histamina, receptores de histamina e anti-histamínicos: novos conceitos. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 85, n. 2, p. 195-210, 2010.

CUNHA, Danieli L. D. et al. Ocorrência e remoção de estrogênios por processos de tratamento biológico de efluentes. **Ambiente & Água - An Interdisciplinary Journal of Applied Science**, p. 249-262, 2017.

CUNHA, Deivisson Lopes ; ARAUJO, Frederico Goytacazes; MARQUES, Marcia. Psychoactive drugs: occurrence in aquatic environment, analytical methods, and ecotoxicity—a review. **Environ Sci Pollut Res**, v. 24, p. 24076–24091, 2017. ISSN DOI 10.1007/s11356-017-0170-4.

DANNER, Marie C. et al. Antibiotic pollution in surface fresh waters: Occurrence and effects. **Science of the Total Environment**, v. 664, p. 793-804, Fevereiro 2019. ISSN <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.01.406>.

DARIDO, Suraya C.; SOUZA JÚNIOR, Osmar M. D. **Para Ensinar Educação Física:** possibilidades de intervenção na escola.

DAUGHTON, C. G.; RUHOY, I. S. Green pharmacy and pharmEcovigilance: prescribing and the planet. **Expert Rev. Clin. Pharmacol**, London, v. 4, n. 2, p. 211 a 232, 2011.

DAUGHTON, C. G.; TERNES, T. A. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change? **Environmental Health Perspectives Research Triangle Park**, v. 107, n. 6, p. 907-938, 1999.

DIAS, Alexandre P.; ROSSO, Thereza Christina D. A. ANÁLISE DOS ELEMENTOS ATÍPICOS DO SISTEMA DE ESGOTO - SEPARADOR ABSOLUTO – NA CIDADE DO RIO DE JANEIRO. **ENGEVISTA**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 3, p. 177-192, 2011.

DIAS-CRUZ, M. S.; LOPEZ DE ALDA, M. J.; BARCELO, D. Environmental behavior and analysis of veterinary and human drugs in soils, sediments and sludge. **Trend in Analytical Chemistry**, Amisterdam, v. 22, n. 6, p. 340-351, 2003.

DINH, Quoc Tuc et al. Measurement of trace levels of antibiotics in river water using on-line enrichment and triple-quadrupole LC–MS/MS. **Talanta**, v. 85, p. 1238–1245, 2011.

EC. Technical Guidance Documents in Support of the Commission Directive 93/667/EEC on risk assessment for new notified substances and the Commission regulation (EC) 1488/94 on Risk substances, European Chemical Bureau, Ispra, Italy, part 1, 2,3. [S.l.]. 1996.

EDMONDS, Alexander ; SANABRIA, Emilia. Entre saúde e aprimoramento: a engenharia do corpo por meio de cirurgias plásticas e terapias hormonais no Brasil. **História, Ciências, Saúde**, v. 23, n. 1, p. 193-210, 2016.

EEA. EUROPEAN ENVIRONMENTAL AGENCY. Pharmaceuticals in the environment. EEA Technical report. Luxemburgo. 2010.

EMEA. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products 2003. Note for guidance on environmental risk assessment of medical products for human use. CPMP/SWP/4447/00 draft London. 2003.

ENVIRONMENTALLY CLASSIFIED PHARMACEUTICALS. Stockholm County Council. Stockholm, p. 29. 2015.

ESCHER, M. et al. A PROBLEMÁTICA AMBIENTAL DA CONTAMINAÇÃO DOS RECURSOS HÍDRICOS POR FÁRMACOS. **Brazilian Journal of Environmental Sciences**, n. 51, p. 141-148, 2019.

FAGUNDES, M. J. et al. Análise bioética da propaganda e publicidade de medicamentos. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 12, n. 1, p. 221-229, 2007.

FALQUETO, Elda. Resíduos relacionados á medicamentos sujeitos a controle especial pela vigilância sanitária – estudo de caso do diazepam utilizado no município de São Mateus – ES. ENSP/FIOCRUZ. Rio de Janeiro, p. 134. 2007.

FARIAS, Mareni Rocha et al. Utilização e acesso a contraceptivos orais e injetáveis no Brasil. **Rev Saúde Pública**, v. 50, n. 2, p. 1-10, 2016. ISSN DOI:10.1590/S1518-8787.2016050006176.

FDA. Guidance for industry-Environmental assessment of human drugs and biologics applications, FDA, CDER/CBER, CMC 6. [S.l.]. 1998.

FENT, Karl; WESTON, Anna ; CAMINADA, Daniel. Ecotoxicology of human pharmaceuticals. **Aquatic toxicology**, Amsterdam, Netherlands, v. 76, n. 2, p. 59-122, 2006. ISSN doi:10.1016/j.aquatox.2005.09.009.

FICK, Jerker et al. Predicted critical environmental concentrations for 500 pharmaceuticals. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 58, p. 516-523, 2010.

FLUOXETINA bula. EMS Sigma Pharma LTDA, São Paulo. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=135690598>>. Acesso em: 20 dez. 2022.

FONSECA, Regina C. V. **Metodologia do Trabalho Científico**. 1. ed.

FROEHNER, S. et al. Removal capacity of caffeine, hormones, and bisphenol by aerobic and anaerobic sewage treatment. **Water Air Soil Pollut.**, v. 216, p. 463-471, 2011.

FURTADO, Remo H. M. et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. **Lancet**, v. 396, p. 959-967, 2020.

GALVÃO, Izabelli C. D. S. RESISTÊNCIA BACTERIANA: UMA INVESTIGAÇÃO GENÔMICA BASEADA EM MECANISMOS DE RESISTÊNCIA CONTRA A AZITROMICINA (2019-2021). UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE. Natal, p. 35. 2021.

GAMARRA, Jr. J. S. et al. Environmental Risk Assessment (ERA) of diclofenac and ibuprofen: A public health perspective. **Chemosphere**, v. 120, p. 462-469, 2015.

GANDRA, Alana. Agência Brasil Saúde. **Agência Brasil**, 2020. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2020-10/pesquisa-revela-aumento-da-ansiedade-entre-brasileiros-na-pandemia>. Acesso em: 25 março 2022.

GARMSHAUSEN, J; KLOAS, W; HOFFMANN, F. 17 α -ethinylestradiol can disrupt hemoglobin catabolism in amphibians. **Comparative Biochemistry and Physiology**, v. 171, p. 34-40, 2015. ISSN <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbpc.2015.03.004>.

GAVRILESCU, M. et al. Emerging pollutants in the environment: present and future challenges in biomonitoring, ecological risks and bioremediation. **New Biotechnology**, v. 23, n. 1, p. 147-156, 2015.

GERBER, M.D., A. D. R. . L. T. E. A. Phytotoxicity Evaluation of Wastewater from Rice Parboiling. **Bull Environ Contam Toxicol**, v. 101, p. 678-683, 2018. ISSN <https://doi.org/10.1007/s00128-018-2455-9>.

GIL, Antônio C. Como Elaborar Projetos de Pesquisa. 4. ed.

GILBERT, N. Drug-pollution law all washed up. **Nature**, v. 491, p. 503-504, 2012. ISSN <http://dx.doi.org/10.1038/491503a>.

GIORGIA SULISID, Pierrick A. V. N. G. G. Antibiotic prescription practices in primary care low- and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. **PLOS MEDICINE**, p. 1-20, junho 2020. ISSN | <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003139> J.

GIUSTI, Arnaud et al. Investigating apical adverse effects of four endocrine active substances in the freshwater gastropod *Lymnaea stagnalis*. **Science of the Total Environment**, v. 493, p. 147-155, 2014. ISSN <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.05.130>.

GOMES, Juliana et al. Occurrence of 17 α -ethinylestradiol in Paranoá Lake watershed (Brasília, Brazil): sewage, freshwater and treated water. **Ambiente & Água - An Interdisciplinary Journal of Applied Science**, v. 16, n. 4, p. 1-15, 2021. ISSN [doi:10.4136/ambi-agua.2686](https://doi.org/10.4136/ambi-agua.2686).

GOMES, JULIANA PINHEIRO. ANÁLISE DA OCORRÊNCIA DO HORMÔNIO ESTROGÊNICO, 17 α ETINILESTRADIOL, NO LAGO PARANOÁ. ENSP/FIOCRUZ. Brasília, p. 93. 2018.

GOMES, M. L. Vendendo saúde! Revisitando os antigos almanaques de farmácia. **Revista História, Ciência e Saúde**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 4, p. 1007 -1018, 2006.

GONZALEZ , Alonso, S. et al. Pollution by psychoactive pharmaceuticals in the Rivers of Madrid metropolitan area (Spain). **Environment International**, v. 36, p. 195, 2010.

GONZÁLEZ S., López-Roldán R. . & C. J.-L. Presence and biological effects of emerging contaminants in Llobregat River basin: a review. **Environmental Pollution**, v. 161, p. 83-92, 2012. ISSN DOI: [10.1016/j.envpol.2011.10.002](https://doi.org/10.1016/j.envpol.2011.10.002).

GRIFFERO, Luciana et al. Basin-scale monitoring and risk assessment of emerging contaminants in South American Atlantic coastal lagoons. **Science of the Total Environment**, v. 697, 2019. ISSN <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.134058>.

GROS, M.; PETROVIC, M. ; BARCELÓ, D. Wastewater treatment plants as a pathway for aquatic contamination by pharmaceuticals in the Ebro river basin (Northeast Spain). **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 26, n. 8, p. 1553-1562, 2007.

GUIMARAES, D; MOMESSO, L; PUPO, M. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Química Nova**, v. 33, 2010.

GULLBERG, E. et al. Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations PLoS Pathog. [S.l.], p. 7. 2011.

HANSEN, P-D. Suborganismische Testverfahren. In: Calmano W, editor. Untersuchung und Bewertung von Sedimenten.

HAYLEY E. JONES A, *, M. H. A. B. K.-H. B. N. J. W. A. Illicit and pharmaceutical drug consumption estimated via wastewater. Part B: Placing back-calculations in a formal. **Science of the Total Environment**, n. 487, p. 642–650, março 2014.

HEBERER, T. Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent data. **Toxicology Letters**, v. 13, n. 1-2, p. 5-12, May 2002.

HELLER, L. Relação entre saúde e saneamento na perspectiva do desenvolvimento. **Revista Ciência e Saúde Coletiva**, v. 3, n. 2, p. 73-84, 1998.

HERNANDO, M.D. et al. Environmental risk assessment of pharmaceutical residues in wastewater effluents, surface waters and sediments. **Talanta**, v. 69, n. 2, p. 334-342, 2006. ISSN <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2005.09.037>.

HINKS, Timothy S. C. et al. Azithromycin versus standard care in patients with mild-to-moderate 19 (ATOMIC2): an open-label, randomised. **Lancet Respir Med**, p. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00263-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00263-0), 2021.

HOMEM, M. F. C. Tecnologias Alternativas de Remoção de Antibióticos de Águas Contaminadas. Universidade do Porto. Porto, p. 341. 2011.

HUANG, Yanzhong. Chinese Pharma: A Global Health Game Changer? **Council on Foreign Relations**, 2015. Disponível em: <https://www.cfr.org/expert-brief/chinese-pharma-global-health-game-changer>. Acesso em: 25 mai. 2022.

IBGE. Brasil em Síntese, 2015. Disponível em: <https://brasilemsintese.ibge.gov.br/populacao/taxas-de-fecundidade-total.html>. Acesso em: 27 mai. 2022.

IBGE. IBGE Cidades, 2021. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/rj/rio-de-janeiro/panorama>. Acesso em: 25 mar. 2022.

INHABER, H. Energy Risk Assessment. **Gordon and Breach Science Publishers**, New York, p. 1-54, 1982.

IQVIA. Global Spending and usage trends. Institute for human data Science. [S.l.]. 2021.

JOHNSON, A. C. ; BELFROID, A.; DI CORCIA, A. Estimating steroid oestrogen inputs into activated sludge treatment works and observations on their removal from the effluent. **Sci. Total Environ**, v. 256, p. 163-173, 2000.

JORGENSEN, S. E.; HALLING-SORENSEN, B. Drugs in the environment. **Chemosphere**, v. 40, p. 691-699, 2000.

JOSEANE BARBOSA DA SILVA, Marfranea S. R. L. R. B. D. S. A. M. Potenciais interações medicamentosas envolvendo fármacos reposicionados para COVID-19. **Scientific Electronic Archives**, p. <http://dx.doi.org/10.36560/141120211450>, 2021.

JULIANA BAZZAN ARSAND A, Rodrigo B. H. B. L. J. B. L. N. M. A. M. S. D.-C. C. Transformation products of amoxicillin and ampicillin after photolysis in aqueous matrices: Identification and kinetics. **Science of the Total Environment**, n. 642, p. 954–967, junho 2018.

KANKAANPÄÄ, Aino et al. Use of illicit stimulant drugs in Finland: A wastewater study in ten. **Science of the Total Environment**, v. 487, p. 696-702, 2014. ISSN <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.11.095>.

KELLY C. MACHADO A, Marco T. G. A. C. V. B. I. C. P. B. F. J. B. A preliminary nationwide survey of the presence of emerging. **Science of the Total Environment**, n. 572, p. 138–146, julho 2016.

KISIM, Neahl A. Molecular properties of WHO essential drugs and provisional biopharmaceutical classification. **Molecular Pharmaceutics**, v. 1, n. 1, p. 85-96, 2004.

KOLPIN, D. W. et al. Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in U.S. streams, 1999–2000: a national reconnaissance. **Environ. Sci. Technol**, v. 36, p. 1202–1211, 2002.

KOROLKOVAS, A.; FRANÇA, F F. de A. C. de. **Dicionário Terapêutico Guanabara**.. 15 ed. Rio de Janeiro. ed.

KUMMERER, Klaus. Pharmaceuticals in the Environment. **The Annual Review of Environment and Resources**, v. 35, p. 57-75, agosto 2010. ISSN 10.1146/annurev-environ-052809-161223.

LARANJEIRA, DYMES RAFAEL A. D. S. Avaliação do risco ambiental da fluoxetina em sedimentos marinhos para invertebrados aquáticos. UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. São Paulo, p. 134. 2019.

LARSSON, D. G. J.; FLACH, Carl-Fredrik. Antibiotic resistance in the environment. **Nature Reviews Microbiology**, v. 20, p. 257-269, may 2022.

LEVONOGESTREL bula. Cimed Industria S/A, Minas Gerais. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=143810088>. Acesso em: 20 dez. 2022.

LEVONOGESTREL, ETINILESTRADIOL bula. Pfizer Brasil LTDA, São Paulo. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=121100001>. Acesso em: 20 dez. 2022.

LIJKLEMA, L. Water quality standards: Sense and nonsense. **Water Science & Technology**, v. 31, p. 321-327, 1995.

LINDEN, M. et al. The prescribing of psychotropic drugs by primary care physicians: an international collaborative study. **J Clin Psychopharmacol**, v. 19, n. 2, p. 132-140, 1999.

LOCATELLI, Marco Antonio F.; SODRE, Fernando F. ; JARDIM, Wilson F.. Determination of Antibiotics in Brazilian Surface Waters Using Liquid Chromatography–Electrospray Tandem Mass Spectrometry. **Arch Environ Contam Toxicol**, v. 60, p. 385–393, 2011.

LUNA, T. O; PLAUTZ, S. C.; SALICE, C. J. Chronic effects of 17 α -ethinylestradiol, fluoxetine, and the mixture on individual and population-level end points in *Daphnia magna*. **Archives of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 68, n. 4, p. 603-611, 2015. ISSN <http://dx.doi.org/10.1007/s00244-014-0119-2>.

MACHADO, Elayne et al. Detecção e quantificação de bactérias resistentes aos antibióticos ampicilina e cloranfenicol em estações de tratamento de esgoto doméstico. **Eng Sanit Ambient**, v. 25, n. 6, p. 847-857, 2020. ISSN <https://doi.org/10.1590/S1413-4152202020180001>.

MAGARINOS-TORRES, R. et al. Essential medicines list implementation dynamics: a case study using Brazilian federal medicines expenditures. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 121, n. 3, p. 181-188, 2017.

MANCINI, Laura et al. Need for a sustainable use of medicinal products: environmental impacts of ivermectin. **Ann Ist Super Sanità**, v. 56, n. 4, p. 492-496, 2020. ISSN DOI: 10.4415/ANN_20_04_12.

MARIA GAVRILESCU, Kateřina D. J. A. S. A. F. F. Emerging pollutants in the environment: present and future challenges in biomonitoring, ecological risks and bioremediation. **New Biotechnology**, v. 32, n. 1, p. 147-156, janeiro 2015.

MARKS, Lara. *Sexual chemistry: a history of the contraceptive pill*. New Haven and London: Yale University Press. Yale University Press. [S.l.], p. 372. 2001.

MARTÍN, J. et al. Occurrence of pharmaceutical compounds in wastewater and sludge from wastewater treatment plants: removal and ecotoxicological impact os wastewater discharges and sludge disposal. **J. Hazard Mater**, v. 40-41, p. 239-240, 2021.

MEIRA, Kaic Leite; ARAÚJO, Fernanda Junges de; RODRIGUES, Rafael Cardinali. Impacto da pandemia pelo novo Coronavírus no perfil de consumo de ansiolíticos e antidepressivos na Atenção Básica do Distrito Federal, Brasil. **Infarma Ciências Farmacêuticas**, v. 33, n. 4, p. 363-369, 2021.

MELO, José R. R. et al. Automedicação e uso indiscriminado de medicamentos durante a pandemia. **Cadernos de Saúde Pública**, p. 37(4):e00053221, 2021.

MENDONÇA, Mário Jorge Cardoso de ; MOTTA, Ronaldo Seroa da. **SAÚDE E SANEAMENTO NO BRASIL**. IPEA. Rio de Janeiro, p. 24. 2005.

MINGUEZ, Laetitia et al. Comparison of the sensitivity of seven marine and freshwater bioassays as regards antidepressant toxicity assessment. **Ecotoxicology**, v. 23, p. 1744–1754, 2014. ISSN doi: 10.1007/s10646-014-1339-y.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Política Nacional de Medicamentos. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Formulação de Políticas de Saúde. Brasília, p. 40. 2001.

MINISTÉRIO DA SAÚDE; FUNASA. *Vigilância Ambiental em Saúde*, Brasília, novembro 2002.

MONTAGNERA, Cassiana; VIDALA, Cristiane. CONTAMINANTES EMERGENTES EM MATRIZES AQUÁTICAS DO BRASIL: CENÁRIO ATUAL E ASPECTOS. **Quim. Nova**, v. XY, n. 0, p. 1-17, julho 2017. ISSN <http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170091>.

MONTEIRO, Elis ; LACERDA, Josimari T. D.; NATAL, Sônia. Avaliação da gestão municipal na promoção do uso racional de medicamentos em municípios de médio e grande porte de Santa Catarina, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v. 37, n. 5, p. 1-21, 2021.

NASCIMENTO, L. V.; SPERLING, M. Os padrões brasileiros de qualidade das águas e os critérios para proteção da vida aquática, saúde humana e animal. In: XXVI Congresso Interamericano de Engenharia Sanitária e Ambiental, Anais. Asociación Interamericana de Ingeniería Sanitaria y Ambiental.. [S.l.], p. 1-11. 1998.

NBR13969. Tanques sépticos - Unidades de tratamento complementar e disposição final dos efluentes líquidos - Projeto, construção e operação. São Paulo: ABNT Associação Brasileira de Normas Técnicas, 1997. p. 60.

NEGRI, Barjas. Política Federal de Assistência Farmacêutica: 1990 A 2002. Ministério da Saúde. Brasília, p. 44. 2002.

NORETISTERONA bula. União Química Farmacêutica Nacional S/A, São Paulo. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=104971500>. Acesso em: 20 dez. 2022.

NUNES, Chalder Nogueira ; ANJOS, Vanessa Egéa dos ; QUINÁIA, Sueli Pércio. Determination of Diazepam and Clonazepam in Natural Water – a Voltammetric Study. **Electroanalysis**, v. 30, p. 109-118, 2018.

NUNES, Luiz Gustavo P. ; ALMEIDA, Ana Aparecida da Silva; TARGA, Marcelo dos Santos. Gestão da água para a efetividade dos Objetivos do Desenvolvimento Sustentável. **Revista Técnica Ciências Ambientais**, v. 1, n. 2, p. 1-6, 2020.

OAKES, Ken D et al. Environmental Risk Assessment for the Serotonin Re-uptake Inhibitor Fluoxetine: Case Study Using the European Risk Assessment Framework. **Integrated Environmental Assessment and Management**, v. 6, n. 1, p. 524–539, 2010.

OLIVEIRA , Júlia R. F. D. et al. Descrição do consumo de psicofármacos na atenção primária à saúde de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v. 37, n. 1, p. 1-15, 2021.

OLIVEIRA, Karla Renata ; MUNARETTO, Paula. USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS: Responsabilidade de Prescritores, Usuários e Dispensadores. **Rvvista Contexto Saúde**, v. 9, n. 18, p. 43-51, 2010.

OLIVEIRA, Luciane Cristina F. D.; ASSIS, Marluce Maria A.; BARBONI, André. Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde: da Política Nacional de Medicamentos à Atenção Básica à Saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, n. 3, p. 3561-3567, 2010.

OLIVEIRA, N. R. A relevância da prescrição e do uso racional de medicamentos para mitigar potenciais riscos à saúde e ao meio ambiente. Dissertação Mestrado do Programa de Pós-

graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, do Instituto de Tecnologia em Fármacos - FIOCRUZ. Rio de Janeiro, p. 105. 2015.

OLIVEIRA, Núbia R. A relevância da prescrição e do uso racional de medicamentos para mitigar potenciais riscos à saúde e ao meio ambiente. Farmanguinhos. Rio de Janeiro, p. 105. 2015.

OLIVEIRA, Nubia Regina de et al. Revisão dos dispositivos legais e normativos internacionais e nacionais sobre gestão de medicamentos e de seus resíduos. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, n. 8, p. 2939-2950, 2019.

OPAS/OMS. FOLHA INFORMATIVA-TRANSTORNOS MENTAIS. Organização Pan Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde, 2018. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/transtornos-mentais>. Acesso em: 12 Abr. 2022.

PAULA, Carlos E. de.; ALMEIDA, Vanessa; CASSELLA, Ricardo. Determinação espectrofotométrica de cefalexina em formulações farmacêuticas explorando a sua reação de transferência de carga com a quinalizarina. **Química Nova**, v. 33, n. 4, p. 914-919, 2010.

PAUMGARTTEN, Francisco J. R.; OLIVEIRA, Ana Cecilia A. X. Uso off label, compassivo e irracional de medicamentos na pandemia de Covid-19, consequências para a saúde e questões éticas. **Ciência & Saúde Coletiva**, p. 3413-3419, 2020.

PEPE, Vera L. E.; NOVAES, Maria D.; OSÓRIO, Cláudia G. S. COVID-19 e os desafios para a regulação de medicamentos em tempos de pandemia. **Ciência & Saúde Coletiva**, p. 4693-4702, 2021.

PESCARA, IGOR C. **Ocorrência e remoção de contaminantes emergentes por tratamentos convencionais de água e esgoto**. Universidade Estadual de Campinas. Campinas, p. 167. 2014.

PESSOA, G. P. et al. Occurrence and removal of estrogens in Brazilian wastewater treatment plants. **Sci. Total Environ.**, v. 490, p. 288-295, 2014.

PETRI, B.; BARDEN, R.; KASPRZYK-HORDERN, B. A review on emerging contaminants in wastewaters and the environment: Current knowledge, understudied areas and recommendations for future monitoring. **Water Research**, v. 72, p. 3-27, 2015. ISSN <https://doi.org/10.1016/j.watres.2014.08.053>.

PIMENTEL, C. E. B.; CORDEIRO, N. O. M.; BRASIL, Instituto D. P. E. A. **Proposta metodológica de classificação e avaliação ambiental de projetos de saneamento**. Ministério do Planejamento e Orçamento, Secretaria de Política Urbana. [S.l.]. 1998.

PINTO, G. M. F. et al. Estudo do descarte residencial de medicamentos vencidos na região de Paulínia (SP), Brasil. **Eng Sanit Ambient**, v. 19, n. 3, 2014.
PMS. **Plano Municipal de Saúde 2014 – 2017**. Prefeitura da Cidade do Rio de Janeiro. [S.l.], p. 112. 2013.

POMPÊO, Marcelo ; MOSCHINI-CARLOS, Viviane ; LÓPEZ-DOVAL, Julio César. Contaminantes emergentes em reservatórios: fármacos, desreguladores endócrinos e drogas

ilícitas. In: _____ **Aspectos da ecotoxicidade em ambientes aquáticos**. São Paulo: Instituto de Biociências – IB/USP, 2022. Cap. 4 Contaminantes emergentes em reservatórios, p. 283.

PORTO, Marcelo Firpo de Souza. **Uma ecologia política dos riscos**: princípios para integrarmos o local e o global na promoção da saúde e da justiça ambiental. 2. ed.

QUADRA, G. R. et al. Do pharmaceuticals reach and affect the aquatic ecosystems in Brazil? A critical review of current studies in a developing country. **Environ. Sci. Pollut. Res.**, v. 24, n. 2, p. 1200-1218, 2017. ISSN DOI 10.1007/s11356-016-7789-4.

QUEIROZ, F. B. et al. Occurrence of pharmaceuticals and endocrine disruptors in raw sewage and their behavior in UASB reactors operated at different hydraulic retention times. **Water Sci. Technol.**, v. 6612, p. 2562-2569, 2012.

RASMUSSEN, Anne S.; HAMMOU, Aja; POULSEN, Trine F. Definition, categorization, and environmental risk assessment. **Science of the Total Environment**, n. 789, p. 147884, abril 2021.

RATHI, B. ; KUMAR, B. S.; SHOW, Paul L. A review on effective removal of emerging contaminants from aquatic systems: Current trends and scope for further research. **Journal of Hazardous Materials** , v. 409, p. 1-20, 2021. ISSN <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.124413>.

RAVI NAIDU, Victor A. A. E. Y. L. J. J. Emerging contaminants in the environment: Risk-based analysis for better management. **Chemosphere**, v. 154, p. 350-357, março abril 2016.

REIS FILHO, R. W. et al. Fármacos, ETes e corpos hídricos. **Revista Ambi – Água**, v. 2, n. 3, p. 54-61, 2007.

REZENDE, Constança. Ministério da Saúde Admite falta de remédios para intubação por Coronavírus. **UOL NOTÍCIAS**, 2020. Disponível em:. Acesso em: 26 Maio 2022.

RIBAS, P. P. et al. Estudos sobre remoção de micropoluentes emergentes em efluentes no Brasil: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Meio Ambiente**, v. 9, n. 1, p. 165-175, 2021.

RICHARDSON, Bruce J.; LAM, Paul K. S.; MARTIN, Michael. Emerging chemicals of concern: Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in Asia, with particular reference to Southern China. **Marine Pollution Bulletin** , v. 50, p. 913-920, 2005. ISSN doi:10.1016/j.marpolbul.2005.06.034.

ROBINSON, B. J.; HELLOU, J. Biodegradation of endocrine disrupting compounds in harbour seawater and sediments. **Sci Total Environ**, v. 407, p. 5713–5718, 2009.

ROCHA , Bruno Simas ; WERLANG, Maria Cristina. Psicofármacos na Estratégia Saúde da Família: perfil de utilização, acesso e estratégias para a promoção do uso racional. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, n. 11, p. 3291-3300, 2013.

RODRIGUEZ-MOZAZ, Sara et al. Occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in hospital and urban wastewaters and their impact on the receiving river. **Water Research**, v. 69, p. 234-2342, 2015.

RODVOLD, Keith A.; PISCITELLI, Stephen C. New Oral Macrolide and Fluoroquinolone Antibiotics: An Overview of Pharmacokinetics, Interactions, and Safety. **CHEMOTHERAPY**, p. 192-199, 1993.

SABESP. O Uso Racional da Água no Comércio. Fercomércio. São Paulo, p. 1-56. 2010.

SACDAL, Rosselle ; MADRIAGA, Jonalyn ; ESPINO, Maria. Overview of the analysis, occurrence and ecological effects of hormones in lake waters in Asia. **Environmental Research**, v. 182, 2020. ISSN <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.109091>.

SANABRIA, Emilia. The same thing in a different box: similarity and difference in pharmaceutical sex hormone consumption and marketing. **Medical Anthropology Quarterly**, v. 28, n. 4, p. 537-555, 2014.

SANTOS, Carlos E. M. Priorização de fármacos em água destinada ao consumo humano baseada em avaliação de toxicidade e do comportamento ambiental por meio de modelos computacionais (in silico) para fins de gestão ambiental. Universidade de São Paulo. São Paulo, p. 148. 2015.

SANTOS, L. H. M L. M et al. Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment. **Journal of Hazard Materials**, v. 175, p. 45-95, 2010. ISSN DOI: 10.1016/j.jhazmat.2009.10.100.

SANTOS, Laís P. R. D. et al. e-SUS AB na cidade do Rio de Janeiro: projeto e implantação do sistema de informação em saúde. **Cad Saúde Colet**, 2021.

SAÚDE, Ministério D. Pesquisa Nacional sobre acesso, utilização e promoção do uso racional de medicamentos no Brasil. Ministério da Saúde. Brasília, p. 102. 2017.

SCC. Environmentally classified pharmaceuticals. Stockholm, 2014 - 2015. Stockholm, 2014, 2014. Disponível em: <https://noharm-europe.org/sites/default/files/documents-files/2633/Environmental%20classified%20pharmaceuticals%202014-2015%20booklet.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2022.

SCHWAIGER , J. et al. Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac. Part I. Histopathological alterations and bioaccumulation in rainbow trout. **Aquat Toxicol**, v. 68, p. 141-150, 2004.

SEP. Science for Environment Policy. European Commission DG Environment News Alert Service, edited by SA survey of sub-inhibitory concentrations of antibiotics in the environment. Journal of Environmental Sciences. The University of the West of England, Bristol. Source. [S.I.], p. 21-27. 2021.

SILVA, ANA PAULA R. F. D.; LEÃO, VONIVALDO G. Descarte de medicamentos e seus impactos à saúde e meio ambiente. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 28, n. 4, p. 92-96, 2019.

SILVA, Paula et al. Testing the effects of ethinylestradiol and of an environmentally relevant mixture of xenoestrogens as found in the Douro River (Portugal) on the maturation of fish gonads—A stereological study using the zebrafish (*Danio rerio*) as model. **Aquatic Toxicology**, v. 124-125, p. 1-10, 2012.

SILVA, Rute D. et al. Dispensação de ansiolíticos e antidepressivos em farmácias privadas durante a pandemia de Covid-19. **Temas em Saúde**, v. 21, n. 6, p. 314-333, 2021. ISSN DOI: 10.29327/213319.21.6-15.

SILVA, Rute et al. Dispensação de ansiolíticos e antidepressivos em farmácias privadas durante a pandemia de Covid-19. **Temas em Saúde**, p. 314 a 333, 2021.

SILVA, Valdemir F. D.; WOLFF, Delmira Beatriz ; CARISSIMI, Elvis. Contaminação de efluentes por amoxicilina: consequências ambientais. **Brazilian Journal of Science**, v. 1, n. 2, p. 8-20, 2022.

SILVEIRA, Maria A. K. et al. Quantification of pharmaceuticals and personal care product residues in surface and drinking water samples by SPE and LC-ESI-MS/MS. **J. Braz. Chem. Soc**, São Paulo, v. 24, n. 9, p. 1385 – 1395, 2013.

SINITOX. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas, 2009. Disponível em: <https://sinitox.icict.fiocruz.br/dados-nacionais>. Acesso em: 15 fev. 2022.

SNIS. Sistema Nacional de Informações sobre Saneamento. 23º Diagnóstico dos Serviços de Água e Esgotos (SNIS-AE), o 16º Diagnóstico do Manejo de Resíduos Sólidos Urbanos (SNIS-RS). Ministério do desenvolvimento regional. [S.l.]. 2017.

SNIS. **Panorama de Saneamento no Brasil**. Secretaria Nacional de Saneamento. Brasília, p. 206. 2021.

SNYDER, S. A. Occurrence, Treatment, and Toxicological Relevance of EDCs and Pharmaceuticals in Water. **Ozone: Science & Engineering: The Journal of the International Ozone Association**, v. 30, p. 65, 2008.

SOARES, Izabel Conceição ; GARCIA, Paula da Costa. RESISTÊNCIA BACTERIANA: a relação entre o consumo indiscriminado de antibióticos e o surgimento de superbactérias. **Faculdades de Atenas**, p. 1-19, 2021.

SODRÉ, F. F.; DUTRA, P. M.; SANTOS, V. P. Pharmaceuticals and personal care products as emerging micropollutants in Brazilian surface waters: a preliminary snapshot on environmental contamination and risks. **Eclética Química Journal**, v. 43, p. 22-34, 2018. ISSN DOI: 10.26850/1678-4618eqj.v43.1SI.2018.p22-34.

SOUZA, JÉSSICA T. Ecofarmacovigilância e remediação ambiental: uso de nanopartículas para redução da ecotoxicidade de fármacos psicoativos presentes em ecossistemas aquáticos. Universidade de Brasília. Brasília, p. 83. 2015.

STACKELBERG, Paul E et al. Persistence of pharmaceutical compounds and other organic wastewater contaminants in a conventional drinking-water-treatment plant. **Sci Total Environ**, v. 329, p. 99-113, 2004. ISSN doi: 10.1016/j.scitotenv.2004.03.015.

TERNES, Thomas A. Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. **Water Research**, v. 32, n. 11, p. 3245-3260, 1998. ISSN [https://doi.org/10.1016/S0043-1354\(98\)00099-2](https://doi.org/10.1016/S0043-1354(98)00099-2).

TIMOTHY, S. C. Hinks et al. Azithromycin versus standard care in patients with mild-to-moderate COVID-19 (ATOMIC2): an open-label, randomised. **The Lancet**, p. 1-11, 2021. ISSN [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00263-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00263-0).

TRATA, Brasil. **Benefícios, econômicos, sociais e ambientais da expansão do saneamento na ap-5 do Rio de Janeiro**. RVSP Produção Editorial. [S.l.], p. 68. 2015.

TREVISOL, D. J.; FERREIRA, M. B. C.; KARNOPP, Z. M. P. A propaganda de medicamentos em escola de medicina do Sul do Brasil. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 15, n. 3, p. 3487-3496, 2010.

TRINDADE, Raquel Elias da et al. Uso de contracepção e desigualdades do planejamento reprodutivo das mulheres brasileiras. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, n. 2, p. 3493-3504, 2021. ISSN DOI: 10.1590/1413-81232021269.2.24332019.

TUCKWELL, R. The impact on receiving waters of pharmaceutical residues and antibiotic resistant faecal bacteria found in urban waste water effluents. Middlesex University. [S.l.]. 2015.

UEDA, JOE. Impacto ambiental do descarte de fármacos e estudo da conscientização da população a respeito do problema. **Revista Ciências do Ambiente On-Line**, São Paulo, v. 5, n. 1, p. 1-6, julho 2009.

UNITED NATIONS. Goal 6: Ensure access to water and sanitation for all. Sustainable Development of Goals, 2015. Disponível em: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/water-and-sanitation/>. Acesso em: 20 mai. 2022.

VALADARES, Louise D. C. F. Avaliação da estrogenicidade, ecotoxicidade e caracterização de sedimentos de praias em Angra dos Reis. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, p. 60. 2020.

VALCARCEL, Y. et al. Analysis of the presence of cardiovascular and analgesic/anti-inflammatory/antipyretic pharmaceuticals in river- and drinking-water of the Madrid Region in Spain. **Chemosphere**, v. 82, p. 1062, 2011.

VALCARCEL, Y. et al. Seasonal variation of pharmaceutically active compounds in surface (Tagus River) and tap water (Central Spain). **Environmental Science and Pollution Research**, v. 20, p. 1396, 2013.

VELICU, Magdalena; SURI, Rominder. Presence of steroid hormones and antibiotics in surface water of agricultural, suburban and mixed-use areas. **Environmental monitoring and assessment**, v. 154, p. 349-359, 2009. ISSN doi:10.1007/s10661-008-0402-7.

VIEIRA, Carlos. Depressão-doença - O grande mal do século XXI: Teorias, conceitos, sintomas, sinais, métodos de tratamento. 1. ed.

VILLA, R. S. et al. El consumo de psicofármacos en pacientes que acuden a atención primaria en el principado de Asturias (España). **Psicothema**, v. 15, n. 4, p. 650-655, 2003.

WANG, C. et al. Occurrence of diazepam and its metabolites in wastewater and surface waters in Beijing. **Environ. Sci. Pollut. Res.**, v. 24, p. 15379–15389, 2017. ISSN <https://doi.org/10.1007/s11356-017-8922-8>.

WATKINS, Elizabeth Siegel. “How the pill became a lifestyle drug: the pharmaceutical industry and birth control in the United States since 1960”. **American Journal of Public Health**, v. 102, n. 8, p. 1462-1472, 2012.

WATKINSON, A.J. et al. The occurrence of antibiotics in an urban watershed: From wastewater to drinking water. **Science of the total environment**, v. 407, p. 2711 – 2723, 2009.

WEBB, Simon. A data based perspective on the environmental risk assessment of human pharmaceuticals II- aquatic risk characterization. First. ed.

WENNMALM, A.; GUNNARSSON, B. Public health care management of water pollution with pharmaceuticals: environmental classification and analysis of pharmaceutical residues in sewage water. **Drug Information Journal, United States**, v. 39, p. 291-297, 2005.

WEST, Charles E.; ROWLAND, Steven J. Aqueous Phototransformation of Diazepam and Related Human Metabolites under Simulated Sunlight. **Environ. Sci. Technol.**, v. 46, p. 4749-4756, 2012. ISSN [dx.doi.org/10.1021/es203529z](https://doi.org/10.1021/es203529z).

WESTON, J. J. et al. Determination of fluoxetine (Prozac™) and norfluoxetine in the aquatic environment. **Annual Meeting of the Society of Environmental Toxicology and Chemistry**. Baltimore. 2001.

WHO. Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva: World Health Organization. [S.l.]. 2017.

YADAV, Meena K. et al. Occurrence, removal and environmental risk of markers of five drugs of abuse in urban wastewater systems in South Australia. **Environmental Science and Pollution Research**, junho 2018. ISSN <https://doi.org/10.1007/s11356-018-2464-6>.

YANGA, M. et al. Growth inhibition and coordinated physiological regulation of zebrafish (*Danio rerio*) embryos upon sublethal exposure to antidepressant amitriptyline. **Aquatic Toxicology**, v. 68, p. 151, 2014.

ZAPPAROLI, I.D.; CAMARA, M. R. G.; BECK, C. Medidas mitigadoras para a indústria de fármacos Comarca de Londrina – PR, Brasil: impacto ambiental do despejo de resíduos em corpos hídricos. In 3º International Workshop Advanced in Cleaner Production. Cleaner Production Initiatives and Challenges for a Sustainable World. São Paulo: CLEANER

PRODUCTION INITIATIVES AND CHALLENGES FOR A SUSTAINABLE WORLD”.
2011.

ZINDLER, Florian et al. Norfluoxetine Is the Only Metabolite of Fluoxetine in Zebrafish
(*Danio rerio*) Embryos That Accumulates at Environmentally Relevant Exposure Scenarios.
Environ. Sci. Technol., v. 54, p. 4200-4209, 2020. ISSN
<https://dx.doi.org/10.1021/acs.est.9b07618>.